

Trabalhos originaes

Os conhecimentos atuais sobre o cancer

Glyseu Paglioli

CAPITULO I

HISTORICO

O termo cancer vem do latim, cuja tradução significa "carangueijo", termo este que se adaptava ao aspeto da mais frequente localização conhecida naquele tempo, que era sem duvida o cancer do seio, com o seu globo central e os seus tentaculos irradiados pela periferia, os quais eram representados pelas veias dilatadas.

Assim compreendido, este termo, destinava-se quasi exclusivamente ao sarcoma do seio, pois que as outras fórmulas em geral não apresentam essa rica distribuição da circulação venosa superficial. O outro aspeto era a maneira como se comportava esse suposto animal, que, segundo a comparação ao cancer (carangueijo), ele corroía com as suas pinças o tecido normal.

Os gregos dêram-lhe a mesma denominação (carciros) que depois tomou a expressão de cancro.

O proprio Paré, mais tarde, partidario do termo e da concepção dos antigos, procura documentar a comparação ilustrando a sua descrição com a figura de um "siri" (carangueijo do mar).

Desde a mais remota antiguidade foi sempre considerado o mal mais temivel e incuravel, induzindo os medicos a inumeras tentativas, no afan de alcançar a descoberta da sua causa e do seu tratamento.

Apezar do empirismo quasi absoluto dos sabios antigos, observa-se, pelos documentos existentes, que já então se intentava uma cura definitiva. Hipocrates usava o ferro quente sobre a chaga cancerosa com a finalidade de destruir o suposto animal. Ele foi, pois, o iniciador da terapeutica que conduz ás grandes termo-cauterizações.

Não devemos ignorar que Hipocrates e depois Galeno, estabeleceram as bases fundamentais da patogenia do cancer, de tal maneira perfectas, naquele tempo, que durante dois mil anos nada se adiantou ao que haviam estabelecido. Já naquela epoca Hipocrates havia determinado a incurabilidade do cancer com a seguinte frase: "Toda a afecção que não é sucetivel de cocção (pelo ferro quente), é reputada incuravel". Referia-se especialmente ás localizações neoplasticas profundas, e das quais legou-nos o aforisma do Sect. VI n.º 38, onde assim se expressa: "E' preferivel não tratar aqueles que possuem cancer occulto. Os doentes morrem em seguida se eles são tratados; vivem, ao contrario, muito tempo, quando nos abtemos do tratamento".

Para Galeno a patogenia do cancer dependia da bile. Eis a descrição que nos deixou aquele sabio: "Ele (o cancer) provem da bile negra que não faz ebulição, se esse humor apresenta um excesso de causticidade fórma-se o carcinoma ulcerado; por isso o carcinoma é de uma côr mais negra que as inflamações, e ele não apresenta calor. Nesses tumores as veias são tambem mais turgidas e tensas que nos tumores inflammatorios; os seus vasos não se apresentam mais vermelhos como na inflamação, mas a sua côr corresponde á do humor do qual provem o carcinoma. Por causa da espessura desse humor o carcinoma torna-se incuravel, de tal fórma que ele não pode ser nem atingido e nem destruido, que não cêde aos purgativos de todo o corpo, que se ri dos medicamentos mais ou menos suaves que se lhe poderia aplicar, do contrario ele se exalta sob a acção dos medicamentos mais activos. Apesar disso é possivel impedir aos carcinomas iniciais de progredir, eliminando a bile negra antes que esta se fixe na região enferma, e nós evacuamos esse humor seja sob a acção de algum medicamento simples como a agonna, seja por meio do purgativo sacro que neste caso deve conter o elleborio negro; localmente suco de erva moura sobre os carcinomas ulcerados, assim como as soluções de flôres de zinco".

Apesar do empirismo e da falta de recurso daquela epoca, o genio extraordinario de Galeno já estabelecia as condições basicas da terapeutica cirurgica: "Quando o cancer não é inicial, isto é, quando já ultrapassou os limites da operabilidade, mais vale deixa-lo sem operação, porque com esta se o exalta e o enfermo morre mais depressa". Até aos nossos dias essa magnifica lição do grande sabio tem o valor de uma lei na cirurgia.

No sentido da evolução dos nossos conhecimentos, concernentes ao cancer, houve essa enorme fase Hipocratica até aos dias de Bichat e de Virchow, na qual a concepção do cancer não mudou.

Apesar de ignoradas a estrutura íntima, a natureza do mal e a sua patogenia, Hipocrates e Galeno deixaram o marco magestoso da sua teoria humoral na qual se evidencia a origem do mal pelo deposito local de substancias cujo acumulo provoca a formação dos tumores envenenando o organismo. E parece incrivel que só dois mil anos mais tarde a humanidade pudesse retomar os estudos fundamentais daquela epoca. O principio estava estabelecido, e, apesar de não identificarem com precisão a substancia cancerigena, eles nos legaram o conhecimento que manda procurar nos humores a etiologia do mal.

No ponto de vista clinico deixaram fundamentadas, apesar das imprecisões proprias daquela iniciação de estudos, todas as bases dos sintomas, diagnostico e prognostico de incurabilidade, que nos transmitiram e que até hoje se trata em geral de afecções denominadas cancerosas. Confundiam, entretanto, os tumores benignos com os malignos, talvez por isso nos fornecessem descrições de curas tão frequentes.

Numa segunda fase da evolução dos nossos conhecimentos sobre o cancer, depois do periodo hipocratico, surgiram Bichat, Virchow e outros, que deram á medicina o seu alvorecer de ciencia verdadeira.

Nessa segunda fase iniciaram-se os estudos microscopicos, cuja fertilidade abriu as portas ás pesquisas ultteriores, dotando-os de um fundamento histo-patologico.

No ponto de vista clinico e cirurgico, Littre e mais tarde Ledran, estabeleceram a distincão entre tumores benignos e malignos, descrevendo o lipoma, os tumores benignos do seio, e os fungos da dura-mater.

Quanto á estrutura e composicão, entretanto, permaneciam mais atrasados, pretendendo estabelecer o diagnostico da peça pela ebulicão, acentuando que os tumores benignos eram mais fibrósos, enquanto que os malignos deixavam pela cocção uma gelatina muito rica em albuminas coaguladas, e interpretavam como causa o maior accumulo de linfa nesses tecidos. Estabeleceram a distincão entre tumores superficiaes e profundos, denominando de cancer apostematoso o tumor superficial ulcerado.

Nesse tempo colaborava intensamente Stolterforth, mas este autor tambem confundia os canceres ulcerados com as ulceracões sifiliticas, pois descreve varios casos de curas obtidas pelo mercurio.

Com os estudos de Laennec, o diagnostico histo-patologico dos tumores teve novo surto. Aquele autor estabeleceu a distincão dos diversos tecidos normais e patologicos, começando pelo estudo dos tecidos sãos e indo até o estudo microscopico dos tuberculomas e do cancer. Descreveu a diferença entre os varios tipos estruturais do cancer e estudou as suas localisacões no ponto de vista clinico. Chegou a lançar a base patogenica sobre a origem do tumor, quanto ao tipo do tecido normal e sua analogia com o neoplasma que dele se originou, estudando ao mesmo tempo as diferenças celulares sofridas do tecido normal ao canceroso. Sob o nome de hecteroplasia, entretanto, admitia que o tecido canceroso era um tecido completamente novo, sem analogia com os tecidos do organismo. Apesar disso dizia: "Os tumores cerebriiformes não encistados, podem se desenvolver em todas as partes do corpo humano, mas é sobretudo no tecido celular frouxo e abundante dos membros e das grandes cavidades que se os encontra com mais frequencia". Estabelecia com essas palavras, apesar de contrapostas á sua teoria da hecteroplasia, a relação entre o tecido conjuntivo e o desenvolvimento dos sarcomas. Trata dos tumores encefaloides classificando-os em tres tipos, o encistado, o noduloso e o infiltrado, e estabelece no ponto de vista evolutivo as tres fases: 1.º a fase inicial ou do tecido transparente, 2.º a fase da substancia opaca, que em analogia a comparava á substancia cerebral, e de onde lhe veio o nome de encefaloides, finalmente a terceira fase a do amolecimento no ultimo periodo.

Ao mesmo tempo que Laennec expunha suas conclusões, Cruveilhaer acompanhava-o em determinados pontos da sua orientacão. Levantava um outro dos mais importantes capitulos, estudando as degenerações organicas e considerava que elas dependiam da formacão, no tecido normal, de um tecido morbido, parasitario, sem analogia com os tecidos organicos, o qual, envenenando o organismo, constituia a enfermidade mais incuravel. As degenerações por ele referidas eram, segundo a sua concepção, divididas em dois grupos: a aureolar ou gelatiniforme, e a cancerosa propriamente dita. Iniciando o estudo das degenerações, Cruveilhaer estuda mais particularmente os tumores coloides do tubo digestivo, os cistos do ovario e os tumores cisticos dos ossos. Foi ele quem fundou a teoria parasitaria, admitindo que o cancer era a consequencia de um parasito que invadia os tecidos normais e dava origem á formacão de

novos tecidos malignos. Para ele tudo dependia do suco canceroso, pois que este era o caracter patognomônico do cancer. Não admitia que fosse o tecido normal que degenerasse em canceroso e nesse particular seguia a orientação de Laennec, julgando tratar-se de um tecido hecteromorfo e parasitario, desenvolvido no meio do tecido normal.

Em 1827 Cruveilhaer descobriu o suco canceroso e defendeu com tanto entusiasmo a sua descoberta que afirmou ser condição indispensavel para a existencia de um cancer a presença do suco canceroso, e desta forma separava do cancer os tumores coloides e os tumores fibrósos. Por fim o proprio Cruveilhaer, vendo desvanecidos os seus anseios pela solução final de tão empolgante problema, reconheceu que a sua epoca pouco havia adiantado ás concepções antigas, a não ser no tocante ao suco canceroso que para ele servia até para um diagnostico diferencial valioso entre o tumor benigno e o tumor maligno, pela ausencia no primeiro e pela presença no segundo, do referido suco. Não podendo chegar a uma conclusão definitiva como desejava considerou inexplicavel a natureza do mal e incompreensivel a sua relação com os demais tecidos do organismo, contentando-se por isso, com as denominações já existentes de hecteroplasia, de hecterologia e de hecteromorfismo termos esses que ele considerava suficientes apenas para mascarar a questão.

Com esse autor finalisa essa segunda fase dos estudos sobre o cancer a denominada fase da anatomia-patologica macroscópica.

Dez anos mais tarde surge a era verdadeiramente histo-patologica com a teoria celular de Glüge, a qual conseguiu distinguir as celulas cancerosas no liquido dos cancers encefaloides. Com a contribuição de Schleiden e de Schwann, as pesquisas tomaram vulto, até que Müller, no ano seguinte, estabeleceu a analogia dos tecidos patológicos com os tecidos normais, admitindo caracteres de semelhança entre tecidos dos tumores malignos e tecidos dos tumores benignos. Esse autor tentou iniciar uma classificação dos tumores, e conseguiu demolir a teoria da hecteroplasia para implantar a relação entre celula cancerosa e celula normal.

Pouco mais tarde (em 1845) foi emitida por Lebert a ideia da predisposição individual, que apesar das multiplas controversias conserva até os nossos dias o valor de uma observação irrefutavel. Volta tambem a admitir, embora usando de termos diversos, a teoria humoral dos antigos.

Foi nessa mesma epoca que Virchow, proseguindo os estudos de Müller, negou a existencia de elementos extranhos ao organismo nos tumores, e combateu com fundamentos solidos a hecteroplasia de Laennec e de Cruveilhaer, demonstrando que a celula cancerosa provem de uma celula normal; que não se trata de um tecido novo extranho ao organismo, mas simplesmente de variações evolutivas das celulas normais da mesma região. Com a derrocada da hecteroplasia de Laennec, ele funda assim a teoria da homologia, cujas conclusões foram logo confirmadas por Harvey e Remack.

Virchow estabeleceu em fundamentos basicos a sua teoria celular, e estudou a analogia da celula cancerosa com a celula embrionaria, reconhecendo tambem a segmentação nuclear. Tentando uma classificação e uma nomenclatura dos tumores malignos, ele estabeleceu duas grandes divisões: o cancer com predominio do tecido epitelial ou carcinoma, e o

cancer com predominancia do tecido conectivo ou sarcoma. Classificou estes ultimos em glio-sarcomas, fibro-sarcomas, condro-sarcomas, osteo-sarcomas, melano-sarcomas e myxo-sarcomas. Ranvier ajuntou a esse grupo os tumores myeloplaxicos.

Malassez, examinando um cancer do pulmão, adeantou importantes conhecimentos sobre a pluralidade de forma dos tumores de tecido epitelial que até então tinham sido denominados com o termo generico de carcinomas, e concluiu que o carcinoma não era mais que uma das variedades dos tumores epiteliaes. Descobrindo as metastases ele estudou a invasão dos vasos e ganglios linfaticos pelas celulas cancerosas. Foi o mesmo Malassez, em 1876, que propoz a classificação dos tumores epiteliaes segundo as suas fases de evolução. Assim denominou de epitelioma tipico aquele que apresenta dilatações dos acini glandulares, de epitelioma metatipico ou modificado no qual ainda se mantem a membrana propria, finalmente de carcinoma quando as celulas dispersas entre o tecido conectivo fizeram desaparecer toda a textura glandular.

Por fim, Bard, fazendo um estudo de conjunto sobre a questão, no fim do seculo passado, afirma que os tumores são constituídos pelos elementos anatomicos dos tecidos normais, possuidos de uma vitalidade excessiva, num processo de hiperplasia indefinida, como consequencia de uma anomalia especial, uma especie de monstruosidade de desenvolvimento dos tecidos. Para ele, entretanto, esses tecidos conservam os principais caracteres do tecido que lhe deu origem seguindo uma direcção atavica.

Com a descoberta sempre crescente de novas formas histo-patologicas de tumores malignos, o termo cancer ficou desprestigiado, pois que ele não define mais que um nome generico de tumor maligno.

CAPITULO II

ETIOLOGIA

Pelo resumo historico que precedeu este capitulo, pode-se avaliar, em traços gerais, como foi lenta a evolução dos conhecimentos sobre esse magno problema, o qual sofreu alternativas as mais variadas, ora encarnado pela larga visão de Hipocrates e Galeno, ora esquecido por periodos milenarios, para volver a ocupar a atenção das novas gerações até á nossa epoca.

Nesse novo surto de entusiasmo pelo estudo do cancer, não conseguindo os interessados uma solução definitiva quanto á patogenia e á etiologia do mal, entregaram-se ás mais diversas teorias e hipoteses, procurando cada qual explicar da forma mais admissivel a sua origem. Essas teorias, porém, resentiam-se de um cunho verdadeiramente científico, e as suas conclusões não puderam receber a confirmação do laboratorio ou da experimentação. Dentre essas inumeras hipoteses algumas contam ainda hoje com os seus defensores, embora os conhecimentos modernos já tenham estabelecido certos principios definitivos sobre a etiologia de um certo numero de modalidades do cancer. Não seria, entretanto, absolutamente de extranhar que amanhã, alguma dessas teorias hoje re-

jeitadas por serem puramente hipotéticas, voltasse á tona convertida em uma realidade incontestavel.

Por isso julgamos oportuno, antes de abordar o assunto da etiologia científica e até certo ponto estabelecida, fazer uma rapida allusão ás teorias que mais dominaram os espiritos indagadores do seculo passado, e que alimentam ainda hoje a convicção de muitos estudiosos da actualidade.

Um fato, porem, ficou desde ha longos anos estabelecido e que serviu de ponto de partida para todas as interpretações. Foi sem duvida o conhecimento da anatomia microscopica dos tumores, onde as bases fundamentais da sua estrutura intima puzeram em evidencia as varias formas da neoplasia maligna, dando a conhecer os caracterés gerais da celula cancerósa e os caracterés especiais de cada tipo de celula maligna.

A CELULA CANCEROSA

A celula do cancer apresenta caracterés que lhe são proprios e que permitem distingui-la das suas congeneres normais, e o conhecimento desses sinais se torna cada vez mais exato. Quanto á sua função ella se comporta como um verdadeiro parasito, subtraindo ao organismo todas as vantagens nutritivas para atender ás necessidades do seu rapido desenvolvimento, e lançando nesse mesmo organismo o veneno da sua propria elaboração. Revoltando-se contra as leis biologicas a que estão submetidas todas as celulas normais, ella adquire as condições de uma celula revolucionaria e independente, multiplicando-se e destruindo os elementos regulares com uma rapidez por vezes assombrosa. Esse poder de proliferação e essa multiplicação excessiva, constituem a condição mais tipica da celula do cancer. Ora ella se reproduz por segmentação, ora por divisão directa, ora, finalmente, por cariocinése, sendo este ultimo modo o mais constante na sua multiplicação. Muitos autores affirmam mesmo que é esta ultima a maneira constante da sua reprodução, e entre elles Gallotti, Müller, Podwyssozki, e tantos outros. O phenomeno da cariocinése adquire uma tal importancia em face daquela celula anomala, que a frequencia daquela figura está em relação com a rapidez do crescimento do tumor e com o seu grau de malignidade. Daí a noção basica de distinguir a celula cancerósa das demais normais, pela sua notavel propriedade de fragmentação do seu nucleo em numerosos nucleos secundarios, dentro de um mesmo corpo celular. A enorme variedade de aspeto que apresentam esses nucleos fragmentados, deu margem a que numerosos perquizadores interpretassem esses corpusculos intracelulares como sendo parasitos e attribuindo a elles a responsabilidade pela etiologia do mal.

Dessa interpretação surgiram as primeiras teorias da origem parasitaria do cancer. Segundo noções adquiridas já de longa data, essas mitoses dependem de um agente irritativo. Schottländer e Hartwig, demonstraram experimentalmente, no fim do seculo passado, o apparecimento de uma cariocinése irregular em alguns tecidos sob a acção de agentes irritantes quimicos (como o clorureto de zinco) ou fisicos (como o calor). E' precisamente no sentido dessas causas irritativas que, como veremos mais adeante, estão dirigidas as atenções dos modernos perquizadores para solucionar o problema da etiologia cancerósa.

Esses caracteres diferenciais da célula neoplásica maligna não podem ser distinguidos de uma maneira constante, e casos existem, nos quais a unidade celular, encarada isoladamente, poderia ser tomada por um elemento normal do qual ela se originou. Nesses casos é a disposição dos elementos e as suas relações mutuas que evidenciam a desorganização manifesta, onde desaparece em maior ou menor grau a harmonia textural do tecido atingido.

Na grande maioria das formas neoplásicas malignas, entretanto, os elementos celulares se diferenciam por varios aspectos dos elementos do tipo normal, seja pelas alterações da forma ou da função, seja na parte que diz respeito á propriedade celular e á sua degeneração.

Quanto mais diferenciado o tecido que deu origem ao cancer, tanto mais acentuadas as modificações adquiridas pela célula neoplásica, a qual perde por completo os caracteres de diferenciação funcional, tomando o aspecto das células que sofreram a influencia de um processo inflamatório agudo ou crônico. As células epiteliaes, por fazerem parte de um tecido simples, e portanto pouco diferenciado, quasi não mudam de aspecto quando se cancerisam, guardando individualmente o mesmo tipo, ao passo que as células nobres do figado, do rim e do sistema nervoso, tornam-se tão modificadas que seria difficil reconstituir o tipo primitivo depois da sua transformação maligna.

As manifestações atípicas ou metatípicas da célula cancerósa, conduziu os autores a uma verdadeira confusão pois que, como nos referimos anteriormente, no tecido altamente diferenciado, a célula neoplásica adquire caracteres tais que a tornam irreconhecivel dentre os varios tipos de células normais do organismo.

Entre as varias modalidades que adquirem as células malignas, existe uma que deu margem a falsas interpretações, e hoje quasi todos são concordes em condenar a teoria etiologica que daí surgiu. E' que essas células tomam, por vezes, uma morfologia do tipo embrionario, qual célula jovem a se multiplicar desenfreadamente, e que foi encarada como sendo na realidade uma célula embrionaria. Dessa interpretação nasceu a *teoria da origem embrionaria* do cancer, tão entusiasticamente defendida pelos autores da sua epoca.

Segundo a concepção referida, o tumor maligno seria originario de uma ou varias células embrionarias que permaneceriam latentes no meio dos tecidos adultos, até que num dado momento, sob a ação de uma causa ocasional desconhecida, elas despertariam, dando inicio, pela sua rapida multiplicação, a um tecido do tipo embrionario, que, pela sua morfologia e pela sua função, constituiria um elemento discordante das demais células adultas, alterando a fisiologia das trocas celulares, e, nesse sentido, formando a causa essencial do tecido canceroso. Essa teoria perdeu os seus adeptos quando os estudos ulteriores vieram demonstrar que esse tipo celular nada mais era sinão uma forma altamente diferenciada de uma célula normal adulta. Menetrier levanta-se contra aquele modo de encarar a questão, julgando necessario rejeitar a denominação de tecido do tipo embrionario, para evitar as interpretações erroneas que daí advieram sobre a origem da célula cancerósa.

Admitindo a célula embrionaria na origem do neoplasma maligno, voltariamos para a metaplasia de Virchow, que apesar de ser ainda sus-

tentada neste seculo por Retterer, Rouville e outros, foi completamente abandonada por ser inexata, conforme os nossos conhecimentos atuais.

Segundo a concepção de Virchow, da sua *teoria da metaplasia*, uma celula conjuntiva poderia gerar um carcinoma, ou seja, as celulas conjuntivas podendo dar origem a celulas epiteliais, como si houvesse uma indiferença celular absoluta. Apesar de tudo, a metaplasia de Virchow ainda pretende dominar certos recantos da etiologia cancerósa, nos quais os nossos conhecimentos, falhos de outra explicação mais decisiva, guardam como unico recurso aquela teoria. E' especialmente na falta de concordancia entre as celulas de origem e as celulas neoplasicas existentes em certos epiteliolos que a metaplasia de Virchow mantem ainda o seu ultimo reduto. Um epiteliolo do tipo cilindrico póde gerar uma neoplasia maligna do tipo pavimentoso, mantendo essa variedade celular durante todo o seu desenvolvimento. Isso acontece em determinadas regiões, como nas fossas nasais com referencia á ozena, na mucosa dos diversos segmentos do aparelho respiratorio, no reto, nas vias biliares e em algumas porções dos aparelhos urinario e genital. E' uma circunstancia relativamente frequente e que dá ainda um certo direito de vida á metaplasia de Virchow.

A distincção entre os elementos constitutivos das neoplasias benignas e os das neoplasias malignas, torna-se, por vezes, bastante difficil. Conforme o tipo do tecido encarado, assim se torna mais acentuada essa difficuldade. Parece que a malignidade dos tumores não apresenta um grau sempre constante em todos os casos, e é de um conhecimento vulgar que, em face de um mesmo tipo histológico e diante de uma mesma localisação, deparamos com tipos evolutivos bem distintos em um e outro enfermo. Em uns doentes o processo evolve brutalmente e em poucas semanas, noutros o mal prosegue dentro do quadro comum, noutros mais, enfim, o diagnostico clinico fica vacilante entre uma neoplasia maligna ou benigna, tais a lentidão evolutiva e a falta de sinais de repercussão sobre o estado geral.

Evidentemente deve existir um grau de maior ou menor malignidade com respeito aos varios tipos de neoplasias malignas, e tambem um grau variavel dentro de um mesmo tipo mas em casos diversos, e a essas variantes clinicas devem corresponder modalidades estruturais e funcionais da celula cancerósa. Nessas condições, a diferenciação celular, pois, guarda relação íntima com o grau de malignidade. Se estabelecemos aqui um paralelo entre o aspeto da celula e a evolução do processo, encontraríamos sempre uma concordancia quasi absoluta. Na hiperplasia inflamatória, por exemplo, as modificações sobre o tipo celular são minimas e quasi imperceptiveis.

Mas nós sobemos que essas hiperplasias inflamatórias podem se cancerisar e desde então as alterações na forma e na função celular se acentuam de uma maneira evidente.

Nos epiteliomas cutaneos onde a evolução é muito lenta e a repercussão sobre o estado geral é sempre minima, a celula cancerósa quasi não difere da celula normal e póde mesmo ser confundida com a celula do papiloma.

Frequentemente, porém, a celula torna-se atípica, as suas modificações morfológica e funcional não guardam mais analogia com as da celu-

la que lhe deu origem, e então nem se pôde, muitas vezes, determinar a que grupo pertence. Isso se observa com particular frequência nos cânceres vícerais, onde a evolução é rápida e o grau de malignidade atinge o seu ponto culminante.

Portanto, a atipia celular, não sabe explicar a etiologia, mas fornece ensinamentos incontestáveis sobre o grau de malignidade, e nesse rumo, talvez, o futuro venha nos demonstrar fatos concretos sobre as causas que determinam o fenómeno íntimo no aparecimento e na evolução da célula cancerosa.

De par com as anomalias morfológicas adquiridas, a célula cancerosa apresenta um metabolismo intenso e desordenado, determinando alterações funcionais localizadas no órgão ou tecido no qual se instalou, e generalizadas pelo seu anabolismo evidentemente tóxico.

As alterações locais se exteriorizam sempre por uma insuficiência funcional do órgão atingido, seja pela desordem nele instalada, seja pela destruição dos elementos normais nele contidos, seja mesmo por um simples processo de compressão exercida a uma ou mais víceras como sucede com os órgãos do mediastino, do abdome ou do sistema nervoso central. Além do seu efeito nocivo, motivado pelo seu anabolismo ou pela excreção de suas toxinas, a célula maligna possui ainda o inconveniente de subtrair às demais células normais as substâncias indispensáveis à sua nutrição e ao seu funcionamento. A sua atividade nutritiva exagerada faz com que nela se acumule uma maior quantidade de substâncias tais como o glicogénio, a colestérina e os lipóides, circunstância esta já perfeitamente estabelecida pelo laboratório e pela experimentação, com referência a todos os tipos de tumores malignos. Os conhecimentos sobre o acréscimo do glicogénio nos tecidos neoplásicos malignos em relação aos tecidos normais, data de longo tempo, isto é, vem do fim do século passado. Neumann, Beher e Brault comprovaram com pesquisas bem documentadas esses estudos. Brault chegou mesmo a estabelecer uma relação entre a produção e tensão em glicogénio e a rapidez de desenvolvimento do tumor.

Quanto aos lipóides e à colestérina, existem hoje estudos meticolosos que nos conduzem a deduções definitivas no que diz respeito à etiologia e patogenicia do cancro, deduções essas que já são princípios estabelecidos e que suportam com toda a segurança a confirmação da experimentação e do laboratório.

A TEORIA DA ORIGEM EMBRIONÁRIA

O aspecto que a célula cancerosa adquire em certos casos, com os seus caracteres morfológicos de um elemento embrionário, conduziu os cancerólogos a estabelecer a suposição de que a célula maligna seria uma célula embrionária. Cohnheim confirmou esse conceito morfológico com uma noção fizio-patológica, admitindo que a propriedade de proliferação que apresentavam as células do cancro, era determinada pela circunstância de serem células embrionárias.

A patogenicia dos embriomas por sua vez, veio fortalecer a concepção embriogenética, e os autores abusaram desse conceito pretendendo explicar por essa forma a origem de todos os demais tumores malignos.

Segundo a interpretação mais aceita, uma ou mais células embrionárias teriam permanecido atrasadas no meio das outras células do organismo, e o seu estado de latência se prolongaria até ao momento em que uma causa ocasional viesse despertá-las; e elas, mantendo os seus atributos de células primitivas, se multiplicariam desenfreadamente, rompendo a harmonia fisiológica com as demais células adultas.

Hallion, considerando a evolução cancerosa como a consequência de uma fecundação recíproca entre duas células do mesmo tipo, assim se refere numa descrição comparativa e elegante: "Por esse acto essencialmente anárquico, a célula ultrapassa as leis que dominam e dirigem o seu desenvolvimento. Esse plano de conjunto, ao qual se submeteram fielmente até então os elementos, não poderia ser violado mais formalmente que por um acto fecundante, inoportuno e imprevisto, que substitua a impulsão ovular inicial por uma impulsão geradora nova. Por esse acto o pacto social ficaria abolido, e a célula revoltada faria parte de uma tribo livre, que lembraria por seus costumes e pela sua origem, as espécies celulares indiferentes. O carácter parasitário da célula cancerosa não ficaria assim perfeitamente explicado?"

Mas tanto a teoria embriogenética como a teoria da renovação cario-gâmica, são absolutamente falhas de provas, e apenas na parte concernente aos embriomas elas se encontram solidamente apoiadas. Para os demais tumores malignos elas se comportam como simples teorias.

A TEORIA HORMONAL

A teoria da origem hormonal do cancro teve certa aceitação nos últimos tempos, mas parece, entretanto, ruir mais depressa que as demais pré-existentes. O próprio Zondeck, referindo-se á teoria hormonal, não admite a dependência entre a hormona da maturação folicular e o cancro genital, e julga que a menopausa, o declínio da função ovariana, nada tem que ver com a etiologia do cancro.

Ora, com a opinião de Zondeck, contida na sua obra mais recente, a teoria hormonal sofreu um grande desprestígio, motivado pelo valor daquela sabio insigne, e cuja opinião abalisada arrastou a maior parte dos estudiosos. Mesmo assim, os recentes estudos sobre a propriedade cancerígena da foliculina contam com numerosos defensores. Os resultados até hoje obtidos, entretanto, carecem de uma documentação mais satisfatória, e, embora confirmada para a posteridade, só justificaria a etiologia de determinadas formas de neoplasias malignas.

A TEORIA PARASITARIA

Até hoje, homens de ciência, insistem em admitir que o cancro provem de um parasito. Logo que o microscópio desvendou os mistérios da histologia cancerosa, muitos pesquisadores, verificando os numerosos corpúsculos intra celulares decorrentes da exuberante cariocinese da célula maligna, admitiram que eles fossem parasitos e que deles dependia a origem do mal. Essa concepção teve enorme aceitação na sua época, até que estudos ulteriores vieram nortear a verdadeira origem daqueles corpúsculos, destruindo a teoria parasitaria no tocante ás inclusões celulares.

Mas, os adeptos da origem microbiana buscaram essa explicação através de um novo caminho. Seduzidos pela descoberta de Koch que verificou ser a célula gigante e polinucleada da tuberculose uma formação consecutiva à ação de um bacilo, voltaram toda a sua atenção para a etiologia do cancer, tentando buscar um agente microbiano que por aquele mesmo mecanismo alterasse as células normais dos tecidos, fazendo-as polinucleadas e dando-lhes uma função patológica, proporcionando-lhe, finalmente, a cancerização.

Iniciaram-se então as inúmeras descobertas de agentes microbianos responsáveis pela etiologia cancerosa, cada qual pretendendo estabelecer com mais segurança os fundamentos da sua descoberta. Mas todas essas enovações eram logo abandonadas porque não recebiam confirmação dos outros autores. E seria mesmo inútil descrever todo esse cortejo de descobertas que não têm, hoje, snão o valor de uma concepção sem fundamento, pois tais parasitos não eram mais que elementos vivos, cuja presença na tumoração era consecutiva às infecções secundárias.

Apezar do fracasso da teoria parasitaria, existem ainda hoje nomes de grande relevo que a defendem, tais como Fujinami e Inamoto (no Japão), Ernesto Fraenkel, Blumenthal e outros tantos que, embora admitam a não veracidade das descobertas até hoje obtidas, concordam, no entanto, em que futuramente será identificado um agente vivo extranho ao organismo como o responsável pela etiologia dos tumores malignos. F. Blumenthal, em trabalho recente, para explicar a etiologia e patogenia do cancer, estuda um agente produtor do desequilíbrio do metabolismo celular, o qual se transportaria na torrente sanguínea por meio dos leucócitos. As células normais, debaixo da ação de agentes irritantes, mobilisariam o agente cancerígeno, o qual poderia estar em estado latente no organismo. Desta forma as células transmitiriam o referido agente às outras células vizinhas, as quais, por sua vez, se tornariam cancerosas, dando assim origem ao neoplasma.

Este autor volta á teoria parasitaria, admitindo que para o futuro poderá ser identificado esse agente cancerígeno como um ser vivo. Sob esse aspecto analisa todas as teorias atuais, reunindo-as todas debaixo da sua concepção etiologica do suposto agente cancerígeno.

O Professor Angel H. Roffo néga em absoluto a origem parasitaria do mal, e a sua negativa, que é secundada pela maioria dos atuais interessados pelo estudo, tem o valor de uma decisão científica e não hipotética, apresentando como documento da sua repulsa pela etiologia microbiana, a não transmissibilidade do cancer por contagio e nem pelas injeções de suco canceroso, além de outras inúmeras provas incontestáveis em que se baseia para poder permanecer com absoluta firmeza no seu conceito científico. Segundo aquele sabio, a transmissibilidade cancerosa só é possível por enxerto e nunca por contagio, e nesse particular possui trabalhos experimentais de muitos anos, nos quais a sucessão dos resultados é sempre a mesma, como veremos tratando do assunto oportunamente.

Já foram descobertos mais de cem germes específicos do cancer, ora parasitos, ora bacterias, ora mesmo cogumelos, mas nenhum deles resistiu ás confirmações do laboratorio ou da experimentação.



Fig. n.º 1

Fotografia mostrando as placas cutâneas senis nos pontos onde a insuficiência circulatória é mais acentuada na idade avançada. (Jeanneney).

Desde que Pasteur iniciou a era microbiana, começaram os pesquisadores a procurar um agente parasitario para explicar a etiologia do tumor maligno. Entre os germes mais discutidos nesse particular, figuram o micrococcus neoformans de Doyen, o mucus racemosus de Schmidt e o sacaramices neoformans de San Felice. Este ultimo, apresentou uma farta documentação, mas interpretou mal os resultados da sua experimentação, e, como os demais, reconheceu como um blastoma o processo inflamatório produzido ao redor do agente inoculado.

A TEORIA DA INSUFICIENCIA CIRCULATORIA LOCAL

Tomando em consideração a grande frequência do cancer da face, G. Jeanneney, propôz-se a estudar a sua causa. Segundo a estatística do Prof. Roffo sobre 8000 tumores malignos encontrou 26% de localização facial. Jeanneney verificou sobre 2500 neoplasmas malignos uma localização na face em 26,55%. Norteados pela noção de que o cancer cutâneo aparece especialmente em pessoas de idade avançada e possuidoras de uma pele cicatricial exposta á varias intemperies e irritações, ele estabelece uma relação de causa e efeito entre a atrofia senil e a predisposição ao cancer. Para ele os caracteres da pele senil consistem na atrofia dos seus elementos constituintes e na tendencia á esclerose do derma. As papilas se achatam, as lacunas do tecido conjuntivo se apagam, as fibras elasticas e musculares se desagregam, e mais especialmente, as arteriolas dermicas se tornam ateromatosas e o seu calibre diminue enquanto que as venulas se dilatam no tecido celular hipodermico. Aproveitando essas noções basicas de Thibierge, ele as associa ás importantes pesquisas do Professor Roffo no sentido do accumulo de colesteterina local, e assim pretende justificar a maior frequência do cancer cutâneo da face e partir desse ponto para estudar a sua etiologia. Com a colaboração de Mme. Bellocq (de Strasbourg), estudou sobre o cadaver, pela radiografia, as arterias da pele injectadas com substancia opaca (vide fig. 2).

Essa relação entre a insuficiencia circulatoria e o aparecimento do cancer cutâneo, já tinha sido esboçada por Nepveu e Remy no fim do seculo passado, e recentemente retomada nos estudos de Gianfranco Chiale. Jeanneney, valendo-se dos estudos radiograficos e capiloscópicos dos vasos cutaneos da face nos velhos feitos por Mme. Bellocq, estabeleceram uma relação estreita entre os logares de maior insuficiencia circulatoria e os pontos de maior predileção para o aparecimento do cancer. E' na sua expressão: "uma concordancia topografica entre as zonas pobremente vascularizadas e as zonas ricas em cancer" (vide fig. 3). Sendo a insuficiencia circulatoria local um dos elementos mais importantes para favorecer o maior deposito de colesteterina no mesmo tecido, fica evidentemente em harmonia o mecanismo de acção desta substancia na origem da celula cancerosa.

Julgamos interessante expôr as tres pequenas estampas obtidas dos trabalhos de Mme. Bellocq e de Jeanneney, para pôr mais em evidencia a relação entre o aspecto cutâneo senil da face (fig. 1), a insuficiencia circulatoria e as mais constantes localizações cancerosas, cujo esquema mostra os lugares de maior ou menor frequência dos canceres da face repartidos segundo a observação de 200 casos.



Fig. n.º 2

Preparação de Mme. Bellocq mostrando a insuficiência circulatória eutanca da face, por injeção dos vasos superficiais, estabelecendo uma relação entre o local menos irrigado e a sêde de preferencia das localizações cancerósas.

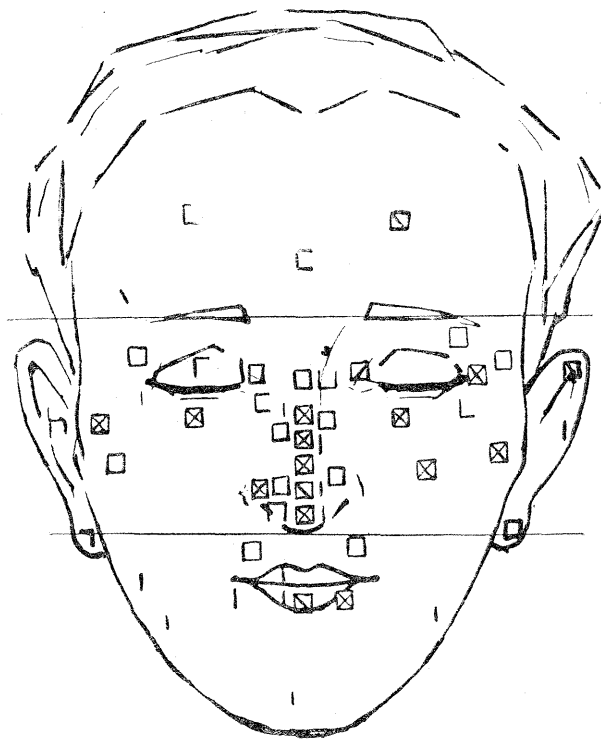


Fig. n.º 3

Esquema demonstrativo das principais localizações da face. A maior ou menor frequência de séde está caracterizada pelo numero de traços que formam o quadrado. Segundo uma estatística de 200 casos, existe uma perfeita correspondência entre as placas cutaneas de senilidade, os lugares de insuficiência circulatória e a séde mais habitual do cancer cutaneo da face. (Jeanneney).

A TEORIA DA DIATESE NEOPLASICA

Referindo-se ás modernas pesquisas de Reding sobre a diatese alcalina, e aos estudos do Prof. Roffo sobre a hipercolesterinemia, o Prof. Nicola Pende estabelece uma relação entre o alimento e a denominada diatese neoplasica, atribuindo á hiperalcalóse dos humores uma condição favoravel para o cancer. Trata do regime do canceroso e dos predispostos ao cancer por meios que não favoreçam a alcalóse humoral e nesse sentido manda suprimir as verduras cruas e ovos, aconselhando os hidratos de carbono, carnes, peixes etc., abstendo-se mais particularmente da alimentação de certas viceras tais como o figado, cerebro etc.

Essa teoria da diatese neoplasica tem certa semelhança com as condições de predisposição individual.

O TERRENO INDIVIDUAL E A PREDISPOSIÇÃO CANCERÓSA

Está plenamente confirmado de que existe uma predisposição para o cancer, e nesse sentido o Prof. Roffo estabelece duas condições sem as quais o cancer não pôde existir: a predisposição individual e o agente irritativo. Essa predisposição individual estaria ligada, segundo Nicola Pende a uma alcalóse dos humores, segundo o Prof. Roffo a uma hipercolesterinemia e segundo Eugène Pittard a uma constituição especial do individuo. Este ultimo autor apresenta seu conceito sobre o que ele denomina de terreno canceroso o qual seria formado por um conjunto de caracteres anatomicos e fisiologicos e de um meio interior e exterior especial. Trata da questão da raça negra onde o cancer é verdadeiramente excepcional e estuda a circunstancia da sensibilidade racial em face de certas enfermidades. Baseando-se na concepção feliz de Claude Bernard quando diz que “os elementos histologicos respiram diretamente nos humores como os peixes na agua”, ele admite a causa humoral como o melhor fundamento para a etiologia do cancer, e dentro dela inclue a questão racial, que ele explica pelas constituições humorais diferentes.

Ovidiu Comsia (da Rumania), em trabalho publicado no ano passado, trata do problema da etiologia do cancer, analisando o enorme esforço que têm dispendidos os medicos no desejo de esclarecer o problema. Diz que das mãos do medico, o estudo da etiologia cancerósa passou para as mãos do biólogo, o qual marcha para uma solução mas favoravel, pois que de uma questão medica transformou-se em um problema de biologia geral. Nesse sentido esse autor admite o conceito do terreno biologico, e diz que essa noção de terreno não é cousa nova, mas sim uma formula dos antigos ora modernisada.

Segundo as estatisticas mundiais, o cancer não grassa com a mesma intensidade em todos os povos. Enquanto uns, como a França, a Inglaterra e a Alemanha apresentam uma mortalidade elevada decorrente dessa enfermidade, outros, como o Egipto e os Estados do sul africano contam com raras observações. Parece que os individuos dos climas temperados apresentam uma maior sensibilidade em face do mal, e que aqueles que habitam temperaturas extremas sejam menos acometidos. O Prof. Roffo observou uma frequencia muito maior de cancerósos entre os habitantes dos paizes europeus que naqueles de decendencia nacional. En-

tre nós, mesmo essa observação não deixa de ser confirmada, principalmente no que concerne á raça européa. Procurando destruir o conceito que estabelece uma relação entre as condições raciais e a predisposição cancerósa, varios autores tentaram explicar a falta de neoplasias malignas entre as populações africanas por uma insuficiente observação científica, e afirmando que na europa o cancer é mais frequente só em apparencia, pois que isso decorre de uma melhor observação e de uma estatística mais completa, e deste modo justificando a maior frequência do mal nos povos mais civilizados. Isso não constitue uma realidade, porque nos paizes onde existem ao mesmo tempo a raça branca e a raça negra, as estatísticas diferem sensivelmente. Assim nos Estados Unidos da America do Norte, pelos dados de Billing, Barker e Christholm, para cada 10.000 habitantes de raça branca existem 2,7 de mortos por cancer, enquanto que para a mesma população de negros a mortalidade é só de 1,2. Em realidade a raça negra parece apresentar uma certa imunidade com relação á etiologia cancerósa.

Em trabalho recente sobre a "biologia e etiologia do cancer", o Professor Roffo trata do terreno e do fator ocasional. O terreno canceroso, diz aquele mestre insigne, se traduz por modificações humorais, caracterizadas por alterações metabolicas, quimicas e fisico-quimicas, como consequencia de transtornos endocrininos, intoxicações, processos cronicos, etc. Alem de outros factores bastante conhecidos como a idade, deve mencionar-se como elemento de valor a influencia que tem a raça sobre o processo, fato confirmado tanto em relação ao homem como tambem em relação aos animais. A observação do Prof. Roffo informa a frequência com que o cancer ataca a determinadas nacionalidades que formam parte da população sul-americana, particularmente os vascos e os irlandezes, e segundo a sua opinião, esses são os que rendem maior tributo a essa enfermidade.

Como interpretar essa predisposição individual, seja perante as raças imunes ou sensíveis, seja em face do individuo isoladamente?

Parece que a questão humoral, que nasceu nos albores da medicina com Hipocrates e Galeno, volta neste momento a dominar a atenção dos pesquisadores. A experimentação e a clinica são concordes em afirmar que a alimentação e o meio influem de modo evidente sobre a predisposição cancerósa. Esse meio póde ser modificado, e a experimentação ensina que modificada a nutrição desses animais, modifica-se da mesma fórma a proporção de tumores desenvolvidos. Segundo o Prof. Roffo, o misterio que encerra a vida celular assim alterada, só a quimica biológica poderá desvendar, dando base a uma terapeutica biológica eficiente, já que a terapeutica local deve considerar-se como uma utopia.

A TRANSMISSIBILIDADE E O CONTAGIO DO CANCER

Foi objeto de inumeros estudos e de muitas hipoteses a questão da transmissibilidade do cancer, e durante muito tempo perdurou a idéia de que aquela enfermidade seria contagiosa. De um lado a ignorancia sobre a sua patogenia, de outro o caracter sempre crescente do mal, alimentavam uma duvida que tendia a tornar-se um conceito sobre a sua contagiosidade.

Sabemos hoje, baseados em fundamentos absolutamente seguros, que o cancer não é contagioso e que o seu unico meio de transmissão só se póde fazer por enxerto. Por contagio ele é absolutamente intransmissivel, e nesse sentido podemos fazer uma afirmação categorica, pois que todas as próvas clinicas, humoraes e experimentais até hoje realizadas são concórdes em permitir essa afirmativa. A injeção de soro sanguineo de um individuo canceroso em outro individuo normal não produz alteração alguma com referencia ao contagio, e o mesmo se observa com a injeção do suco canceroso.

O Prof. Roffo manteve em contacto, durante varios anos, ratos cancerosos com outros ratos da mesma especie e normais, e nunca verificou um só cancer por esse meio, isto é, não conseguiu nenhum cancer contagiado.

O enxerto, entretanto, dá resultados constantes quanto á transmissibilidade, e a passagem do mal de um individuo a outro por esse meio, é extremamente facil, verificando-se sempre a reprodução do mesmo tipo neoplasico de origem. Uma condição, entretanto, é indispensavel para que o enxerto seja constantemente positivo, é que ele seja efetuado entre animais da mesma especie. Durante os seus 25 anos dedicados á cancerologia no seu Instituto de Medicina Experimental, o Prof. Roffo conseguiu reproduzir em ratas brancas mais de 50.000 tumores, desde o ano de 1909 até á presente data, usando os dois tipos mais comuns de tumores malignos, o adenocarcinoma e o sarcoma fuso-celular. A reprodução de ambos esses tumores se mantem até hoje guardando exatamente o mesmo tipo histologico. A celula de 1909 é ainda a mesma celula de 1937, mantendo todos os seus caracteres morfologicos e funcionais.

A condição da mesma especie é absolutamente necessaria para um resultado positivo do enxerto, e nessas circunstancias o cancer de um rato branco não se transmitirá, nem mesmo por enxerto, num coelho. O cancer humano, pois, só póde ser transmitido por enxerto oriundo de um outro ser humano.

O meio adquire particular importancia na reprodução do cancer em animais. Do Instituto de Medicina Experimental de Buenos Aires, foi enviado para o Rio de Janeiro o material necessario para os enxertos de cancer em animais e, apesar de serem eles da mesma especie, os resultados eram muito menos nitidos do que no laboratorio de origem. Depois de algum tempo, tambem no Rio a reprodução se fazia com a mesma intensidade e a mesma regularidade. E' que, alem da exigencia ser relativa á mesma especie, ainda dentro da especie existem raças ou meios um pouco diferentes, e nesse caso é preciso adaptar pouco a pouco o espedime canceroso ás novas condições de raça e de meio.

A falta absoluta de contagio do cancer, estabelecida por fundamentos concretos e absolutamente irremoviveis, deante dos quais o Prof. Roffo exgotou todos os recursos de laboratorio ao alcance dos meios mais modernos, deu o golpe de morte á teoria parasitaria. A teoria celular, ao contrario, constituindo a expressão da proliferação anarquica, ficou notavelmente robustecida com os fatos nacidos da experimentação, com especial referencia á abundante produção de tumores sob a acção dos agentes quimicos e fisicos.

Apezar de tudo, o processo intimo da transmissibilidade, o fator especial que transmite á célula a sua cancerisação, permanece ainda misterioso.

O CONCEITO ATUAL DA ETIOLOGIA E PATOGENIA DO CANCER

O papel da bio-química

Depois de um longo periodo de empirismo quasi absoluto, os estudos sobre a etiologia do cancer iniciaram uma epoca de conhecimentos clinicos e experimentais fundamentados em principios que já adquiriram caracter verdadeiramente científico.

Admite-se hoje um certo numero de causas predisponentes e desencadeantes do mal, já perfeitamente estabelecidas e confirmadas pela experimentação, pelo laboratorio e pela clinica. Essas causas podem ser divididas em dois grupos: 1.^o) causa predisponente ou causa geral; 2.^o) causa desencadeante ou causa local. E' condição necessaria que estejam presentes essas duas causas para que se origine a neoplasia maligna. Segundo Roffo, existe hoje uma verdadeira equação na sua etiologia e assim se exprime: cancer é igual a terreno mais irritante. O terreno é a causa geral e o irritante a causa local.

A *causa geral ou predisponente* está ligada ás condições individuais de uma maior sensibilidade para o cancer. Nesse sentido intervêm as causas humorais, principalmente no terreno da quimica biologica, nas suas relações quantitativas e qualitativas de certos elementos. Segundo grande numero de experiencias fartamente demonstrativas, uma maior tensão de lipoides e de colessterina no sangue, seria condição favoravel para o aparecimento dos tumores malignos.

A colessterina adquire um papel ainda mais evidente na etiologia e patogenia do cancer quando ella sofre a acção da luz solar ou mais particularmente dos raios ultravioletas. Essa substancia se decompõe sob a acção dos raios actinicos, dando origem a um novo composto do grupo fenantrenico. A colessterina que se apresenta in vitro é perfeitamente branca, tornando-se amarelo escuro quando exposta demoradamente aos raios citados.

Segundo a experimentação em animais, verifica-se que esta nova colessterina irradiada é toxica e que a sua toxidez contribue notavelmente para a alteração do metabolismo celular, estabelecendo uma condição favoravel para o aparecimento dos tumores malignos.

A colessterina pode ser irradiada antes da sua introdução no organismo ou depois de tornar-se circulante nos humores.

Alguns alimentos ricos em colessterina normal, quando expostos á luz solar durante longo tempo, adquirem certas propriedades fisicas e quimicas identicas áquelas obtidas pela colessterina pura depois de irradiada. As experiencias executadas por Angel H. Roffo sobre a colessterina, tanto in vitro como in vivo, na experimentação e nos enfermos, conduzem a fatos concretos e perfeitamente estabelecidos no terreno da bio-quimica, da experimentação e da observação clinica.

Alimentos de origem vegetal
Irradiados com ultravioletas
Cacão

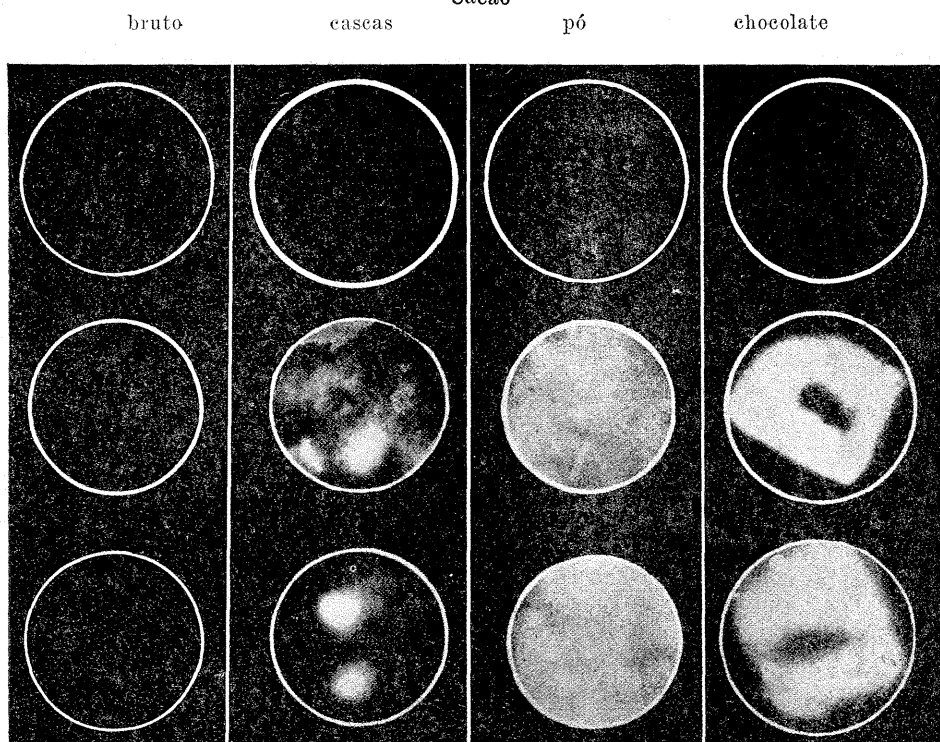


Fig. n.º 4

Fotografia (Roffo), mostrando o poder de fotoatividade de certos alimentos ricos em colessterina e irradiados.

A colessterina como substancia isolada apresenta caracteres fisicos e quimicos que sob a accção dos raios ultravioletas se modificam sensivelmente. Como caracteres fisicos transmitidos áquela pelas irradições, figura, além da mudança de coloração, a propriedade de fotoactividade. Pela irradição ela recebe, armazena e emite novamente os raios recebidos, consistindo nisso a sua propriedade fotoactiva. Esse caracter adquirido pela colessterina pode facilmente ser demonstrado. Se, numa camera escura, collocarmos em frente de uma placa fotografica colessterina pura e colessterina irradiada, verificaremos logo que a pura não impressiona enquanto que a irradiada impressiona fortemente a placa. O mesmo succede com respeito aos alimentos ricos em colessterina, que adquirem a mesma propriedade fotoactiva, quando irradiados pelo sol. A figura n.º 4 mostra uma fotografia obtida pelo Prof. Roffo deante de certas substancias alimentares contendo menor ou maior quantidade de colessterina irradiada.

As modificações quimicas que sofre a colessterina deante das irradições actinicas consistem numa alteração daquele corpo que passa para o grupo fenantrenico, agindo nesse estado como cancerigeno.

Estudando o estado actual da etiologia do cancer L. M. Correa assim se refere em sua obra publicada neste ano: "O estado actual da etiologia do cancer, obriga-nos a considerar primeiramente, como seus agentes, corpos quimicos definidos, principalmente os derivados do antraceno, criseno e pireno, cujas actividades cancerigenas foram constatadas definitivamente pela cancerologia experimental. No que concerne ao cancer expontaneo póde-se deduzir que o colessterol tem um nucleo policiclico e que nós conhecemos as hormonas derivadas do colessterol, de uma grande actividade biologica, tal como a oestrone, e a androestrone, da mesma maneira que entre o ergosterol e a vitamina D, poder-se-ia aceitar que os desvios do metabolismo intermediario do colessterol estabelecem, por processos de desintegração e de deshidgeinisação, corpos quimicos cancerigenos que para Roffo teriam grande importancia na produção desse processo."

Segundo os nossos conhecimentos actuais, o conceito celular que admite um crecimento desordenado dos tecidos neoplasticos, toma rumo para a bio-quimica, para onde estão orientadas as ultimas investigações. Até bem pouco tempo era o balanço dos ions potassio, zinco e calcio que chamava a atenção dos experimentadores, agora, porém, os lipóides, e mais particularmente a colessterina assumiram uma importancia de maior vulto na genese do cancer.

Os factos experimentais são concludentes, e, entre eles, basta citar o que se verifica de maneira constante no Instituto de Medicina Experimental de B. Aires; é que, no mesmo meio, na mesma raça e nas mesmas condições, os alimentos dos ratos têm uma evidente influencia na etiologia do cancer. Alimentando-se ratos com colessterina irradiada, dentro de poucos mezes observam-se lesões da mucosa gastrica que em tudo se assemelham com as ulcerações pré-cancerósas, e esses resultados são absolutamente constantes.

Quanto ao lado clinico, as observações não são menos concludentes. O canceroso é um hipercolesterinemico, e a taxa media de 1,5 a 2 gr. por mil, sóbe geralmente a 2,5 e mais no sangue. Além disso, segundo a ob-

servação e pesquisa do prof. Roffo, existe uma evidente relação entre a hipercolesterinemia e a evolução do processo. Estudando as manchas escuras e as crostas pré-cancerósas cutâneas da face, Roffo verificou que são constituídas quasi exclusivamente de colesterol irradiada, e que a sua proporção em colesterol aumenta á medida que a lesão se aproxima mais do estado canceroso.

O aumento da colesterolina manifesta-se de uma maneira geral em todos os tecidos em proporção crescente segundo se trate de regiões predispostas ao cancer, pré-cancerósas ou já cancerisadas. Para maior clareza disso, vejamos uma tabela de Roffo, na qual doseou a colesterolina em tecidos de varias regiões do corpo no mesmo paciente.

Pele do abdome	0,269 mm %
Pele com lesões queratodermicas do braço .	0,412 mm %
Pele do punho com lesões pré-cancerósas ...	0,922 mm %
Tecido de lesões pré-epiteliomatosas	1,941 mm %

Esse mesmo autor verificou que durante o periodo da gestação as condições biologicas se aproximam bastante daquelas dos cancerósos no que diz respeito á taxa colesterinica. As modificações gerais produzidas pelo periodo da gestação são de molde a favorecer o desenvolvimento do cancer. E' de uma observação clinica frequente que, quando um tumor maligno surge no periodo da gravidez ou quando uma gravidez evolve em face de um cancer pré-existente, este adquire uma excepcional malignidade e uma evolução excessivamente rapida, circunstancias essas que se póde perfeitamente relacionar com o terreno hipercolesterinemico.

A abundante proliferação e a extrema vitalidade do tecido canceroso, obriga-o a consumir uma maior quantidade de colesterolina, e isso ficou provado pelas experiencias nas quais Roffo determinou o doseamento da colesterolina no sangue aferente ao tumor, verificando nele uma maxima 12 vezes maior que a minima do sangue eferente. Essa diminuição da colesterolina no sangue que sai do tumor não póde ser a consequencia de um fenomeno puramente de absorção, mas sim de um metabolismo exagerado.

A colesterolina apresenta realmente uma relação importante com o aparecimento e com o desenvolvimento dos tumores malignos, e esse metabolismo alterado se origina de dois fatos principais: 1.º de uma causa endógena ou seja aquela relativa á função das capsulas suprarenais e ao baço, 2.º de uma causa exogena relativa á ingestão daquela substancia. Quanto á primeira, as observações de Roffo são concludentes: quando se enxerta o cancer num rato, o seu baço cresce em todo o periodo inicial para regredir mais tarde.

Finalmente, a concordancia entre certas localisações cancerósas e os acumulos de colesterolina leva a crer que aquela substancia, mórmente quando alterada pelas irradiações actinicas, represente um papel de grande importancia na etiologia e patogenia do cancer.

Parece paradoxal que uma substancia tão necessaria á vida dos tecidos seja a causa de uma enfermidade tão grave, mas isso se justifica perfeitamente quando se considera que existem tantas outras circuns-

tancias analogas no organismo no sentido de hipo ou hiperfunção de certos órgãos, lançando na torrente circulatoria os seus produtos de elaboração tão necessarios na sua taxa normal e tão nocivos na dose superior. Assim se compreende tambem as disfunções da tireoide, dos ovarios e de tantos outros órgãos.

Ao nosso ver a colessterina e com ela os outros elementos humorais, condicionam um terreno biologico que se pôde dirigir para rumos contrarios, dando margem a condições patologicas em sentidos diametralmente opostos.

O terreno depende, pois, do estado humoral, no seu equilibrio de composição quimica. Na clinica encontramos enfermidades que se associam facilmente, como a sífilis e a tuberculóse e tantas outras, enquanto que outras se opõem, como que se repelem, em face de um terreno biologico antagonico. E' neste ultimo sentido que desejamos estabelecer um paralelo de estudo entre o terreno tuberculoso e o terreno canceroso, pois que um não se adapta ao outro porque as condições humorais são contrarias. Essa observação talvez tenha passado desaperccebida a alguns medicos, mas que pôde ser confirmada por todos quantos tentarem indagar sobre o assunto. Esse verdadeiro antagonismo constitucional entre o terreno tuberculoso e o terreno canceroso não é difficil de pôr em evidencia, pois infelizmente são duas enfermidades de uma assombrosa frequencia. Não é sómente no ponto de vista puramente clinico que somos tentados a estabelecer esse antagonismo, mas as pesquisas experimentais e clinicas que acabamos de narrar sobre a composição humoral vêm corroborar de um modo inequivoco nessa sugestão.

Um grande numero de condições favoraveis á etiologia cancerósa são verdadeiros meios terapeuticos contra a tuberculóse: colessterina, lipoides, etc., ao mesmo tempo que as pesquisas humorais confirmam essa interpretação.

Quanto mais baixa a colessterina no individuo tanto mais favoravel o terreno para a tuberculóse, e quanto mais alta tanto mais favoravel para o cancer, e a sua proporção crescente guarda extricta relação com o grau de malignidade.

A questão racial ajunta-se de maneira eloquente ao nosso módo de ver; é que nos negros, onde o cancer é excepcional a tuberculóse encontra terreno propicio. Quando tratamos do terreno individual na predisposição ao cancer, demonstramos que na raça negra ele é realmente muito mais raro, e que na Africa ele é excepcional.

Parece, realmente, que o metabolismo celular está escravizado ás condições humorais e que a celula responde fisiologicamente ou patologicamente segundo as condições do meio. Quando a colessterina e com ela os outros componentes nutritivos do plasma são insuficientes, a celula se deprime, perde a sua melhor vitalidade e fica incadaz de uma reacção intensa, morrendo pouco a pouco de fome; enquanto que, quando ela se sente supernutrida, fortalecida, armada de uma supervitalidade, embrutecida pelo vigor, rompe o equilibrio fisiologico, desobedecendo á harmonia funcional do organismo. O Prof. Roffo chama a celula cancerósa de "celula comunista", para quem não ha leis, sendo uma revoltada contra as outras celulas normais.



Fig. n.º 5. Microfotografia

Carcinoma pavimentoso perolado, formado na orelha de uma rata com 8 meses de irradiação solar. (Roffo).

A supervitalidade celular se manifesta por todas as formas que a encaremos, seja na sua constituição de tecido se aproximando do tipo embrionario, seja pela cariocinése acentuada, seja pelo surto de maior desenvolvimento do tumor, que quanto mais maligno tanto mais consome colessterina e os outros productos nutritivos, e tanto mais rapido o seu desenvolvimento.

Estabelecida a luta interior, a desordem fisiologica aparece com todo o seu cortejo de sinais que se exteriorizam pela caquexia e desnutrição das celulas normais até ao periodo final.

A *causa local ou o irritante* representa um factor de grande valor na etiologia, e entre as substancias que melhor têm sido estudadas e admitidas como cancerigenas estão o tabaco, o alcool e as irradiações actinicas. Recentemente foram ajuntadas a esta lista outras substancias tais como os productos derivados do petroleo, a foliculina etc., que apesar de ocuparem um lugar saliente entre os cancerigenos, carecem ainda de melhores pesquizas.

Os processos inflammatorios cronicos e as cicatrizes de queimaduras tambem foram indicados como factores locais de certo valor.

Não encontramos, entretanto uma substancia que explique todas as localizações cancerósas, e parece que cada uma se responsabilisa por determinadas regiões ou aparelhos. Assim o alcool teria maior eficiencia no cancer do faringe, do esofago e do estomago, e com ele, em menor grau, todos os demais excitantes.

As irradiações solares (actinicas) agem mais particularmente no sentido dos neos malignos da superficie cutanea, e mais particularmente na pele da face e do dorso da mão e punho, visto que são as regiões mais expostas não só ao sol mas tambem a todas as intemperies e irritações. Nesse sentido quando se procura provocar experimentalmente o cancer solar nos animais, ele se desenvolve quasi sempre nas superficies descobertas de pelos (orelhas, patas etc.) e quando se efetua a raspagem dos pelos de qualquer região, aí de preferencia se inicia o processo. A pele protegida contra o sol, pois, está mais ao abrigo do cancer cutaneo, e essa proteção pôde ser pela roupa ou pela pigmentação, pois que, a pele pigmentada como a dos negros, filtra os raios solares, detendo a passagem dos raios actinicos. Daí a maior frequencia do cancer cutaneo na raça branca, e nesta com preferencia a certos povós de pele mais clara, e portanto mais sensivel áqueles raios. O que acabamos de dizer não constitue um libelo á helioterapia, pois que essa tem o seu enorme valor quando usada em condições scientificas, começando gradativamente para que a adaptação da pele possa suportar doses que inicialmente seriam prejudiciais.

Não voltaremos a insistir sobre a enorme importancia que adquirem as irradiações solares na face e mãos dos velhos, nos quais os depositos de colessterina formam zonas estagnadas pela insuficiencia circulatoria e que sofrem a constante acção da colessterina irradiada, que segundo Roffo descarrega um continuo bombardeio de ions sobre as celulas.

O que a experimentação e a clinica têm estabelecido com maior segurança entre as causas locais, ou entre as substancias cancerigenas, figura sem duvida o tabaco. Diga-se desde lógo que não é a nicotina que

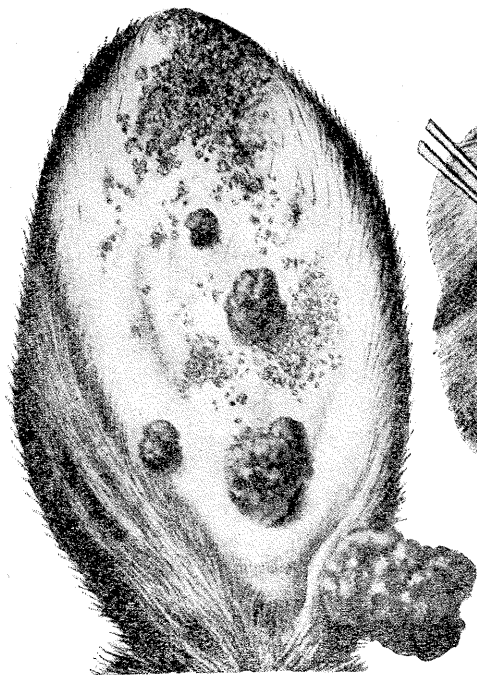


Fig. n.º 6

Carcinomas provocados na orelha de um coelho com alcatrão de fumo (tabaco) em 9 mezes de aplicação.

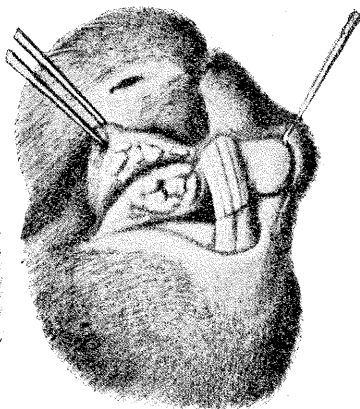


Fig. n.º 7

Fig. n.º 7

Leucoplasia pré-cancerósa no coelho provocada pelo fumo após 120 dias de uso.

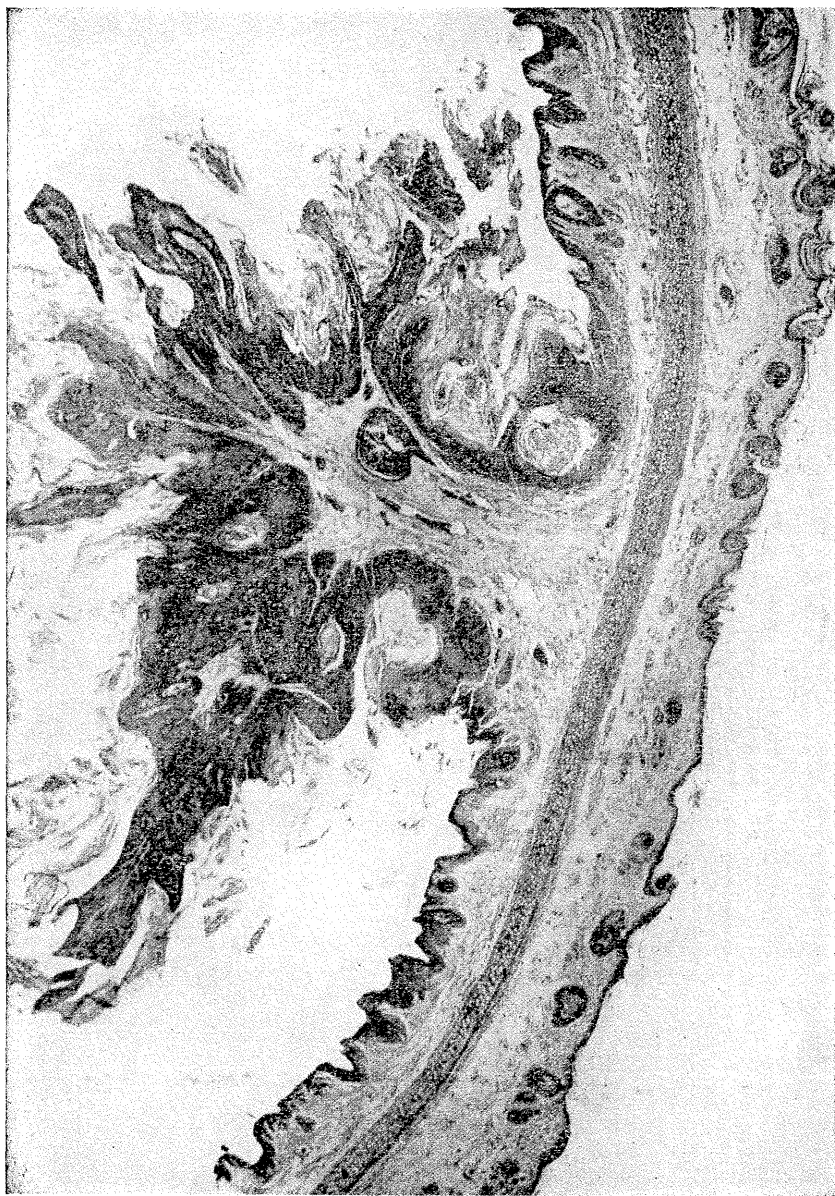


Fig. n.º 8 — Microfotografia (Roffo)

Tumor vegetante provocado na orelha de um coelho pela aplicação local de alcetão de tabaco.

contribue para o aparecimento do cancer, mas sim o producto da combustão do tabaco, a fumaça, que leva consigo o alcatrão do fumo.

O cancer experimental dá resultados de 100% quando provecado com o alcatrão do tabaco. Basta pincelar sobre a orelha do coelho com esse alcatrão durante alguns mezes para que o cancer se desenvolva com todo o seu cortejo classico. E as microfotografias desses tumores mostram os tipos classicos das mesmas neoplasias humanas.

No homem o tabaco contribue enormemente para a etiologia do cancer das vias respiratorias, e tanto é assim que essa localisação é quasi exclusiva do homem, pois o cancer pulmonar ou laringeu é de uma extrema raridade na mulher. Durante os 25 anos de seus trabalhos sobre cancerologia, e atendendo anualmente alguns milhares de cancerózos, o Prof. Roffo só teve oportunidade de observar oito vezes a localisação cancerósa laringéa na mulher, e essas oito mulheres eram todas fumadoras. Recentemente aquele eminente sabio nos expunha o caso de um enfermo que lhe fôra enviado com o diagnostico de cancer do laringe, apresentando uma lesão bastante ediantada, mas que no interrogatorio constava que nunca havia fumado. Foi isso o suficiente para que Roffo eliminasse o diagnostico de cancer, instituindo a terapeutica anti-luetica que curou em pouco tempo o doente.

A etiologia do cancer, como verificamos, é muito mais complicada do que parece á primeira vista, pois que essas duas causas — a local e a geral — abrangem um grande numero de causas outras segundo se trate de cancer cutaneo, cancer visceral, deste ou daquele aparelho.

O que parece fóra de duvida é que para cada localisação existe um mecanismo especial na origem do mal, afóra o terreno individual que seria constante para qualquer localisação.

CAPITULO III

O DIAGNOSTICO DO CANCER

Se de um lado o problema da etio-patogenia cancerósa assume uma enorme importancia, não é menos valiosa a questão do diagnostico, não desse diagnostico formulado sob o cortejo completo de um cancer inenravel, cujo grau de evolução permitiria reconhecê-lo por qualquer leigo, mas esse diagnostico precoce do qual depende o sucesso terapeutico ao alcance dos nossos meios atuais.

E' noção geral que um cancer inicial, em grande numero de localizações, é perfeitamente curavel, e que o seu prognostico está em relação da curabilidade segundo o periodo em que foi surpreendido o processo morbido.

Já que as nossas condições atuais sobre os recursos terapeuticos desse mal são demasiado pobres, façamos o maior esforço para que o diagnostico seja estabelecido ainda no periodo inicial, isto é, na fase de curabilidade. O motivo da mortalidade assombrósa e o descrédito da medicina diante desse problema, dependem em grande parte da ignorancia e do descuido por parte do enfermo e algumas vezes do proprio medico, com referencia ás condições indispensaveis para a feitura de um diagnoses-

tico estabelecido na fase inicial da enfermidade. A grande maioria dos enfermos se apresentam ao medico quando o seu mal já ultrapassou os limites de uma enfermidade curavel, e quando, de uma molestia local transformou-se num processo generalisado.

Fazendo precocemente o diagnostico, chegaremos sempre a uma maior porcentagem de curas, chegando mesmo á conclusão de que o cancer é uma molestia curavel.

E' muito mais grave o erro quando se exclue a hipotese de um tumor maligno inicial e na realidade ele existe, do que diagnostica-lo e operar o enfermo que não possuia um cancer. O risco operatorio é em geral minimo, mas o risco de ignorar a presença de um cancer inicial é de consequencias irremediaveis na maior parte dos casos. O ideal não seria sómente estabelecer inicialmente o diagnostico na primeira fase do mal já declarado, mas de um resultado infinitamente superior deveria ser o reconhecimento do pré-cancer.

A medicina conta atualmente com varios meios de diagnostico, que apesar de não terem um valor absoluto, servem para uma boa orientação quando interpretados convenientemente. No cancer superficial, mórmente quando já ulcerado, todas as condições para um diagnostico seguro são favoraveis, porém, nas localisações profundas ou vicerais as circunstancias são bem diversas e exigem da parte do enfermo e da parte do medico um estudo meticuroso e bem orientado. Foi com o intuito de surpreender o cancer viceral no seu periodo inicial que os cancerólogos empreenderam uma serie de estudos, decididos a resolver o problema diagnostico por meio de reacções sorologicas. Existem hoje muitissimas dessas reacções biologicas e fisico-quimicas do soro sanguineo destinadas a estabelecer um diagnostico precoce, ou pelo menos contribuir eficientemente para tal fim. Todas elas, entretanto, falhas de um poder absoluto, contribuem apenas com o seu valor relativo, e cujos resultados variam consideravelmente, segundo as estatisticas. Se existisse uma reacção especifica, não só a etiologia teria obtido um elemento valioso para o seu estudo, mas tambem o diagnostico do cancer inicial seria muito mais acessivel. Infelizmente, toda essa enorme serie de reacções não possui especificidade, e nos induz a deserer na existencia de um agente unico responsavel pelo mal, dando margem a que a teoria do metabolismo celular alterado permaneça como sendo o conceito mais admissivel.

A orientação de Nicola Pende sobre a alcalinidade dos humores dos cancerózos encontra apoio na clinica e mais particularmente na experimentação. Apesar de não se saber se esse aumento da reserva alcalina seja uma causa ou uma consequencia da neoplasia maligna, pode-se, entretanto, admitir uma relação intima entre a alcalinidade e o aparecimento do cancer, pois que essa circunstancia humoral tambem se verifica numa epoca que precede o aparecimento do mal. Esse terreno biologico, pois, precede a lesão local.

Na experimentação em coelhos cancerisados, não só se verifica essa elevação da reserva alcalina, cuja normal é em media de 42%, mas notam-se tambem oscilações frequentes, o que não existe nos mesmos animais em estado normal.

O estudo do terreno biologico adquire para os estudos modernos da

cancerologia um valor excepcional, tanto no dominio da etiologia, como da patogenia, do diagnostico e do tratamento.

Os mais recentes trabalhos sobre o diagnostico biologico do cancer, reúnem-se quasi todos numa orientação pela qual essa enfermidade nada mais é que a manifestação local de uma molestia geral. Considerando o valor do terreno biologico, torna-se evidente que, alem dos sintomas locais, existem no enfermo alterações humorais suscetíveis de pesquisas e que possam conduzir a um diagnostico desde a fase mais primitiva do processo.

Segundo alguns autores, e entre eles o Prof. Roffo, o terreno canceroso nada mais seria que uma unidade biologica complicada, dependente da acção de substancias exogenas introduzidas pelas vias enteral e parenteral, como o excesso de nutrição, as intoxicações, o alcool, o tabaco e seus produtos de combustão, e tantas outras, assim como de substancias endogenas representadas pelos produtos dos disturbios glandulares.

As alterações de hiperfunção tiro-ovario-hipofisarias da gravidez, exaltam de um modo evidente a neoplasia maligna, e no mesmo sentido age a hipofunção pancreatica no diabete.

Sobre a questão do diagnostico biologico dos tumores malignos, o Prof. Roffo apresenta cinco conclusões tiradas dos resultados experimentais por ele obtidos:

- 1.º — As causas motivadas pelas condições naturais, tais como a idade, a raça, o cruzamento, e, na mesma especie, as modificações familiares ou de ambiente.
- 2.º — As condições artificiais, tais como as modificações da nutrição pelos lipoides, os agentes oxido-redutores, a reserva alcalina, etc.
- 3.º — As condições especiais a cada especie, nas quais o desenvolvimento do mal difere.
- 4.º — Diminuindo ou aumentando o periodo de eclosão do cancer provocado pela modificação do terreno.
- 5.º — As modificações decorrentes das intoxicações crônicas, das inflamações prolongadas e dos periodos especiais como na gravidez.

Nessas condições o diagnostico biologico fica intimamente ligado a questões de etiologia. Daí a dificuldade, ou mesmo a impossibilidade na obtenção de uma reacção especifica para o diagnostico, pois que essas alterações humorais não decorrem da função neoplasica, mas sim de alterações bioquímicas dos humores.

Os investigadores modernos, proseguem com grande interesse em busca de uma reacção especifica, ou pelo menos de uma reacção cujo valor nos permita conhecer o cancer inicial e mesmo o pré-cancer, afim de que, por esse meio, seja possivel uma melhor orientação terapeutica e mesmo a possibilidade de uma verdadeira profilaxia contra esse mal.

Até os nossos dias foram ideadas e postas em pratica muitas reacções, visando todas elas solucionar o problema do diagnostico e especialmente o diagnostico precoce das localizações profundas.

Entre elas, citaremos apenas as principais, seguindo a classificação exposta num recente trabalho de M. Correa.

As reacções hemolíticas

Independentemente das hemorragias, o sangue dos cancerózos apresenta uma diminuição progressiva dos globulos vermelhos, cujo extremo aparece na caquexia. Partindo dessa observação, alguns autores pretenderam colher desse fato um meio de diagnostico. Mas nós sabemos hoje que essa destruição dos globulos vermelhos é a consequencia de uma acção directa exercida pelas toxinas dos néos malignos que se verificou serem hemolíticas. Com essa conclusão, a atenção voltou-se então para uma reacção especifica que evidenciasse sistematicamente a presença daquella toxina, mas apesar dos varios metodos empregados, tanto em relação com as isolisinas e as hecterolisinas, como pela combinação com o veneno de cobra ou com a lecitina, as inumeras tentativas fracassaram completamente.

As reacções liticas

Essas partiram do enunciado de Abderhalden, que diz: quando se introduz no organismo moleculas complexas por via parenteral, ele se defende das mesmas desintegrando-as por meio de fermentos liticos, cuja presença é possível demonstrar no soro sanguineo.

O sangue do canceroso arrasta consigo sempre uma grande quantidade dessas moleculas consideradas hecterologas e que são originadas na desagregação em maior ou menor grau do tumor, as quais vão provocar no organismo os fermentos liticos. A verificação de tais fermentos seria a reacção idealizada por varios pesquisadores.

Os primeiros que tentaram um metodo especifico segundo essas bases, foram *Freund* e *Kaminer*, os quais usam de uma suspensão de celulas tumorais isoladas por um processo especial de trituração, fazendo agir sobre elas durante 24 horas a 37°, o soro do doente e usando de outro preparado padrão com um soro normal. A interpretação é paradoxal e consiste em ler o numero de celulas destruidas por ambos os soros; se o soro do canceroso tiver destruido um numero menor de elementos que o soro normal, a reacção é considerada positiva.

A *reacção de Sivori-Rebaudi-Menniti*, a chamada enzimo-reacção, além de ser quasi impraticavel nos laboratorios comuns, é de resultados bastante duvidosos, e *Carminati* nega seu valor.

Wilhelm e *Stern* propuzeram a mesma reacção de *Freund-Kaminer*, um tanto modificada, mas os resultados tambem foram pouco animadores.

Parece que todas essas reacções na pesquisa dos fermentos liticos são incompativeis com a pratica, pois que outras muitas circunstancias que dependem dos antecedentes do enfermo podem mascarar o resultado. Assim os individuos que já foram submetidos a intervenções chirurgicas ou que sofreram qualquer traumatismo, podem apresentar uma reacção positiva, visto que, em tais casos, sempre ha desintegração das proteínas,

as quais vão provocar ou já provocaram no organismo a formação de fermentos líticos.

Reacções de precipitação

Essas reacções baseiam-se sobre a propriedade das proteínas que têm de flocular sob a influencia de certos reactivos, e nesse grupo sómente duas parecem estar assentadas em bases solidas, a de Kahn e a de Bendien.

A *reacção de Bendien* que deu para o seu descobridor uma porcentagem quasi total de resultados, foi retomada por Meyer e outros que, apesar de não encontrarem um resultado absoluto, verificaram mais de 72% de positividade. A tecnica desse exame é extremamente simples. Retira-se o sangue em jejum e mais tarde separa-se o soro por centrifugação a 3.000 rotações, deixa-se repousar na geladeira 24 horas. Dispõe-se 20 tubos contendo cada um deles 0,5 de cc. de soro sanguineo suspeito, e 0,5 de cc. de agua destilada. Agita-se e junta-se a cada tubo uma mistura de acido acetico e de ortovanadato até completar 5 cc., mas modificando a proporção da mistura entre estas duas substancias de tal fórma que decreça o acido acetico e creça em proporção o ortovanadato, até que no 6.º tubo se verifica a floculação. A leitura para a esquerda, isto é, a floculação obtida antes do 6.º tubo, indica resultado positivo, tanto mais intenso quanto mais se aproximar do tubo n.º 1. Verificado o sedimento pela espectroscopia o resultado se completa e permite não só identificar e diagnostico dos néos malignos, mas, segundo o autor, permite até prever uma predisposição cancerósa. Infelizmente esse precioso metodo de diagnostico sorologico do cancer apresenta varios inconvenientes, pois a floculação da esquerda aparece não só nos carcinomas, mas algumas vezes tambem na tuberculóse e em alguns estados de alterações do metabolismo. Segundo M. Correa, a dificuldade na obtenção de um resultado constante seria devida ás frequentes variações da composição sanguinea onde a proporção da taxa proteica, salina, hidrocarbonada, lipida e gazuosa pôde sofrer alterações.

A *reacção de Botelho* apesar de não ser especifica é sem duvida alguma a mais vulgarisada. Ela tem por principio a verificação do glicogenio nos tecidos mediante o reactivo gomo-iodo-iodurado. Botelho, o eminente colega patricio, verificou que o soro dos cancerósos se precipitava facilmente e que isso dependia em grande parte da acidez da goma usada. Para a pratica usa-se proceder do seguinte modo: preparam-se duas soluções, a solução A ou nitrica, assim composta:

Acido nitrico purissimo	1 cc.
Sôro fisiologico	100 cc.

Solução B ou iodo-iodurada:

Iodo bisublimado	1 gr.
Iodureto de potassio puro	2 grs.
Agua destilada	210 cc.

Para que a reacção dê resultados efficientes é necessario que a concentração proteica do sôro seja constante (7,8 a 8 gr. %), e para isso

usa-se a taboa de Reiss, verificando a 17.^o no refractometro essa concentração, fazendo uma autocorreccão em caso de não ser a ótima estabelecida. A técnica da reacção é muito facil, tendo previamente estabelecido a proporção ótima da proteina. Num tubo de ensaio coloca-se 3 cc. da solução nítrica e 3 cc. do sôro a examinar, mistura-se bem e junta-se 0,5 cc. da solução iodo-iodurada. Agita-se. O liquido se mantem claro. Espera-se 30 segundos e junta-se mais 0,5 da solução B. Se o positivo for muito intenso aparecerá leve turvação, do contrario permanecerá claro. Depois junta-se mais 0,3 cc. do mesmo reactivo. Tapa-se e vira-se o tubo. Se aparecer uma pequena turvação ficará no limiar da positividade, se a turvação fôr nitida o resultado será positivo.

Entre as outras reacções por precipitação mais conhecidas estão a de *Douris-Giquel*, baseada no aparecimento da euglobulina do sôro em agua levemente acidulada; a de *Kahn*, que fracciona a sero-albumina em tres componentes, dos quais a albumina A estaria diminuida no sôro dos cancerôsos, o que se verificaria pela sua reacção; a reacção de *Lange-Heuer*, denominada foto-quimica; a de *Vernes*, que mostra a diferença de flocculação entre o sôro normal e o canceroso sob a influencia do acetato de cobre; e finalmente a reacção de *Wigand*, que se baseia na propriedade que tem o acido tanico de floccular as proteínas.

Reacções de precipitação por antigenos químicos e por antigenos de tecidos

Izar e *Ascoli* propuzeram uma reacção baseada na acção dos acidos linótico e ricinólico sobre o sôro dos doentes. Como sempre, o autor da reacção obteve resultados positivos muito mais completos que os demais encarregados de controlar esses resultados; e assim *Izar* obteve 93% de positividade, enquanto que *Schunkoff* apenas conseguiu 70%. Esse meio de diagnostico tem um valor relativo, como as demais reacções sorologicas do cancer, além de que frequentemente dá positivo tambem na gravidez, na cirróse e no diabete.

As reacções de *Clemente* e de *Fry* são baseadas na precipitação por antigenos de tecidos, e possuem pouco valor clinico, visto que dão frequentes resultados positivos na tuberculóse, na sífilis e nos processos supurativos.

A *eritrosedimentação* surgiu num ambiente de grande entusiasmo e não houve processo patologico que não pretendesse obter dela um meio de diagnostico. Os cancerólogos tambem buscaram nesse metodo um meio de exame, mas, apesar de verificarem o seu indice elevado, não se acharam com o direito de aproveitá-lo para fins diagnosticos, pois que essa circunstancia é comum a um grande numero de processos patologicos, tais como o lupus, a tuberculóse, a blenorragia, a ulcera venerea, a helmintíase, a anemia, as colecistites, as anexites e a quasi todas as infecções cirurgicas.

Thomas, partindo do principio de que o cancer rompe o equilibrio da vida celular em favor da função reductora, procura o fundamento da sua reacção na existencia de enzimas dessa actividade reductora. Segundo aquele autor, o soro dos cancerôsos teria a propriedade de desco-

rar o azul de metileno quando em presença de um extracto de tumor, pelo fenómeno da redução, emquanto que o sôro normal apenas diminuiria levemente a coloração. Os resultados praticos dessa reacção foram medíocres, e Douris e Mondain occuparam-se da questão, verificando que a redução pretendida era proveniente da acção de microorganismos e do extracto tumoral.

A *reacção de Roffo* está baseada sobre o valor que possui o vermelho neutro (roxo neutro) na determinação do PH entre os valores 6,5 a 8, admitindo aquele autor que, com referencia ás soluções coloidais o grau de dispersão varia paralelamente com o PH do meio, e nessa circumstancia o comportamento variavel do corante.

Obtem-se o sangue em jejum com o cuidado de evitar uma excessiva estase venôsa do antebraço, e usando uma certa quantidade de parafina na seringa afim de estabelecer um isolamento completo do sangue em relação ao ar. A aspiração deve ser lenta, afim de não exagerar a pressão negativa do conteúdo, evitando toda e qualquer bolha de ar. Depois deposita-se o sangue num recipiente protegido com parafina, evitando sempre o contacto com o ar, e aí deixa-se em repouso durante 24 horas, até obter boa coagulação.

No momento de fazer-se a reacção prepara-se o reactivo, que consiste numa solução millesimal de roxo neutro de Grüber, também protegida contra o ar atmosferico. Com a pipeta perfura-se a parafina e retira-se 1 cc. do sôro a examinar, o qual é colocado num tubo de ensaio limpo e seco, juntando-se ao mesmo em seguida 0,26 cc. da solução. A leitura é assim procedida: ton vermelho — positivo, ton amarelo — negativo.

O valor diagnostico desta reacção é incontestavel, apesar de não ser absoluto. E' como a reacção de Botelho uma das mais simples, mais usadas e de melhores e mais constantes resultados.

Reacções endocrínicas

Afóra as inumeras reacções expostas e tantas outras que deixaram de ser aqui enunciadas, cogitou-se recentemente das reacções endocrínicas, as quais ainda não deram resultados satisfatorios. Entre elas está a reacção de Engel que, baseando-se nos trabalhos de Ascheim e Zondek, pretendeu demonstrar a presença da hormona do lobulo anterior da hipofise na urina ou no sôro sanguineo dos cancerôsos.

Além de ser uma reacção biologica inespecifica, sofreu serio controle por Ferio, que negou em absoluto o valor da mesma.

Roffo apresentou um novo processo, a reacção esplenica, partindo da observação corrente de que nos animais cancerôsos o baço cresce notavelmente no periodo inicial da enfermidade para regredir novamente numa fase mais avançada do tumor. Injetando sangue de rato canceroso num outro rato normal, o fenomeno do baço se reproduz neste ultimo. *Roffo* crê que não seja uma reacção especifica e atribue essa esplenomegalia passageira a um estimulo da celula cancerôsa, originando uma resposta por parte do baço, como succede também em face de certas infecções.

A escola italiana, precursora da vacinoterapia oncogena, apresenta a reacção de Citelli-Piazza, a qual consiste em provocar uma crise hemoclasica por injeccão de extracto de tumor. Essa reacção biológica deu resultados positivos em 100% para o seu autor, mas em porcentagem muito menor para os outros que a praticaram. A tecnica consiste em injectar num enfermo suspeito de cancer, em jejum pelo menos de 8 horas, 1 cc. de extracto Citelli, subcutaneamente, e efetuar, meia hora mais tarde, a contagem dos globulos brancos. Quando existe uma diminuição, pelo menos de 1.000 elementos, a reacção é considerada positiva. Essa reacção é pouco usada, porque, além da dificuldade na obtenção do extracto Citelli, certos autores a encaram como perigosa.

Se no ponto de vista biologico o problema do diagnostico apresenta sérias dificuldades, não menos laboriosa e difficil é a tarefa do diagnostico clinico.

Num dos ultimos congressos de cancerologia realizados em Madrid, A. Gandolfo discute a questão do diagnostico do cancer, e nesse sentido insiste na necessidade imprescindivel de um diagnostico precoce. Relata a sua enorme estatistica, relativa ao seu serviço de cancerologia no Instituto de Medicina Experimental, durante dez anos de atividade, num total de 43.515 enfermos.

Para que o diagnostico não seja demasiado tardio, são indispensaveis duas condições:

1.º — Que o doente procure o medico em tempo.

2.º — Que o medico saiba fazer o diagnostico rapida e corretamente.

Quanto á primeira condição é evidente que a educação do publico assume character de grande importancia. Quantas senhoras, por vezes cultas, descuam um simples exame ginecologico, quando, ao ultrapassarem os 40 anos, são surpreendidas pelas perdas sanguineas frequentes. E grande numero delas perde tempo com medicações empiricas ou fazendo uso, a conselho de outrem, de opoterapias ovarianas, visando corrigir um disturbio catamenial. Deparamos frequentemente com esses carcinomas que já ultrapassaram toda a possibilidade de cura, e que teriam sido menos implacaveis se a enferma se tivesse entregue, em tempo oportuno, a um simples exame.

Na Republica Argentina o serviço de cancerologia está concentrado no Instituto de Medicina Experimental, dirigido pelo eminente Professor Angel H. Roffo, e para onde acorrem milhares de enfermos anualmente. No ano de 1924, apenas 3% dos cancerózos acudiam áquele instituto no periodo inicial da sua molestia, os demais 97% eram enfermos que já tinham ultrapassado os primeiros mezes de molestia e a maior parte deles condenados a um prognostico fatal.

Intensificou-se desde então uma vasta propaganda pela imprensa, pelo radio, por meio de cartazes e por todos os meios possiveis, educando o publico por aquela fórmula e por meio de conferencias populares, ensinando-lhe os primeiros sintomas e fazendo-o compreender das vantagens de um diagnostico precoce. E essa campanha produziu frutos beneficos apenas passados sete anos, quando, em 1931, já a porcentagem de

canceres iniciais que afluíam ao Instituto atingia a 53%. Um enorme grafico comparativo dessas duas estatisticas ocupa uma das paredes do pavilhão de serviço ambulatorio do Instituto do Prof. Roffo, cujo desenho impressionante e de vivas côres bem parece uma bandeira de gloria dessa campanha grandiosa e infinitamente humanitaria que empreendeu o grande sabio argentino e que deveria ser imitada por todos os povos cultos, e principalmente por nós que tão grande tributo pagamos á mais temivel de todas as enfermidades. Se a medicina social, tão propagada entre nós, ensina ao publico a profilaxia das molestias infecciosas, porque não dedica uma parcela da sua actividade á profilaxia do cancer?

A primeira condição de um diagnostico precoce, pois, depende da educação dos enfermos, para que as curas sejam mais frequentes e a desgraça dos prognosticos implacaveis seja mais rara.

A segunda condição é aquela que diz respeito ao medico que pela primeira vez examina o enfermo. Da orientação e do caracter profissional desse medico depende em muitos casos o futuro do doente.

Não é necessario que seja um laringologista para suspeitar de uma neoplasia do laringe, nem um urologista para supôr um néo da bexiga, nem um genicologista para surpreender o surto inicial de um carcinoma do utero, pois que os sintomas que eles proporcionam são verdadeiramente banais e devem ser conhecidos de todo o medico, seja qual for a sua atividade profissional. E se ele apenas suspeita a presença daquela enfermidade, não deve apegar-se ao doente uma vez que a localização do processo ou o seu diagnostico mais exato dependam de um melhor exame do especialista; e é precisamente neste momento que entra em jogo o caracter profissional do medico.

E' necessario fazer esse diagnostico no periodo inicial, diz Jeanne-ney, e não perder tempo em esperar o aparecimento de todos os sinais de certeza. Morrem muitos cancerócos pelo fato de esperar a evolução da molestia com o fito de chegar a um diagnostico, e, como diz aquele autor, embora pareça paradoxal, o diagnostico do cancer é tambem urgente como o é o da oclusão intestinal.

Quanto tratamento anti-luetico, quanta opoterapia ovariana, e quantos outros tratamentos intempestivos, orientados por um diagnostico vacilante ou mesmo sem um juizo clinico sufficiente, jogam o enfermo do periodo curavel para o cáos do irremediavel?

A dôr falta na maioria dos néos malignos iniciais, e, em face de uma tumoração seríamos tentados a considera-la benigna pela ausencia desse sintôma. A dôr depende, muitas vezes, mais da localização do que do processo em si; e tanto os tumores benignos como os malignos podem produzir dôr quando as circunstancias topograficas favorecem o seu aparecimento, tais como as compressões viscerais ou nervosas.

Apezar disso, é a dôr, em certo numero de casos, o sinal de alarma, e sintôma que induz ao diagnostico; e neste particular quantas ciaticas, quantos reumatismos e quantas nevralgias têm mascarado o reconhecimento de um tumor maligno. Nas localizações profundas o sintôma dôr é ainda menos frequente, e os sinais se resumem em geral ás perturbações funcionais da vicera atingida, seja por um cancer existente in loco, ou seja por uma tumoração de outro órgão, que pelas suas relações reci-

procas prejudique o seu bom funcionamento, tal como acontece em relação ao cancer da cabeça do pancreas, da ampola de Vater etc. que se anuncia pelas manifestações hepato-biliares.

A hemorragia merece um lugar de grande destaque entre os sintomas iniciais, e nesse sentido seria superfluo lembrar as hematêmeses, a melena, as metrorragias, as hematurias, os derrames hemorrágicos da pleura e do peritônio e tantas outras manifestações caracterisadas pela perda sanguínea que, junto às condições individuais e aos outros sintomas presentes, exigem a nossa mais detida atenção em face deste problema. A galactorragia é um sinal que foi esquecido por muitos clinicos e por quasi todos os autores, visto que ela sofreu as mais variadas interpretações e considerada como um sintoma de pouca importancia em relação às neoplasias malignas do seio. Apesar de existir em certas mulheres jovens por ocasião dos fluxos menstruais, e em ausencia de qualquer localisacão carcinomatosa, nós estamos de acordo com F. Lélars, quando chama a atenção sobre o seu valor semiologico em relação ao cancer intracanalicular. A nossa observação exige para as hemorragias mamarias uma grande importancia no diagnostico das neoplasias malignas da mama, e, entre os varios casos por nós observados, temos bem presente ainda a historia clinica de uma enferma recentemente operada por nós, a despeito da opinião contraria de um distinto colega, na qual a galactorragia foi o unico sinal que se poudo juntar ao pequeno nodulo, á dôr discreta e aos 50 anos de sua idade. O exame histo-patologico confirmou o diagnostico clinico de carcinoma localisado. A peça mostrava um nodulo duro do tamanho de uma noz, tendo no seu interior uma zona hemorrágica bem circunscrita e aberta para a cavidade de um canal galactoforo.

O que se pôde deduzir, pois, é que quando esse sintoma sobrevem regularmente em mulheres jovens, sem dôr e acompanhando os periodos menstruais, a hipotese de um cancer fica num plano muito inferior, mas quando ele se apresenta bruscamente numa senhora que se aproxima ou ultrapassou o seu periodo catamenial, é preciso te-lo em conta como um sintoma de grande importancia, e, em relação às neoplasias malignas da mama ele se eleva para um plano de primeira ordem.

A coloração amarelo-palha da pele, tão propalada como um sinal de grande valor, tem para nós a mesma utilidade que apresenta o vomito fecaloide na oclusão intestinal: valem muito mais para o prognostico que para o diagnostico, pois que só aparecem na fase final, quando os nossos recursos terapeuticos são absolutamente ineffazes. Por isso não nos deteremos em analisar esse sintoma que exprime uma generalisacão do processo.

Durante o periodo inicial o cancer não se traduz por sintomas gerais, e é precisamente nessa fase que ele deve ser diagnosticado.

E' verdade que nem sempre o diagnostico é possivel nessa fase da sua evoluçao, mas na maioria das vezes, quando se tem presente a possibilidade de tal molestia, e usando de todos os recursos atuais, os resultados serão cada vez mais animadores.

Todas as vezes que um processo de evoluçao cronica surge num local favoravel, pela sua frequencia e pelas suas condições somaticas, ao

desenvolvimento de um cancer, deve-se sempre pensar na possibilidade desse mal. Cremos mesmo que, em se tratando de certas localizações poderíamos parodiar Fournier quando aconselhava pensar sifiliticamente, pensando agora cancerosamente.

A evolução do processo neoplásico adquire particular importância no sentido da sua distinção entre a benignidade ou a malignidade. É uma noção elementar que os néos malignos têm uma evolução muito mais rápida que os benignos. Esse grau de rapidez, entretanto, precisa ser interpretado segundo a forma, a localização, ou o tipo histológico do tumor. Existem tumores benignos que apresentam uma evolução relativamente rápida, enquanto que outros malignos evoluem mais lentamente, e nesse particular cada variedade deve ser considerada como uma molestia a parte. Não cabe nos limites desse modesto trabalho um estudo pormenorizado de cada tipo canceroso, pois que isso implicaria no estudo da patologia de cada órgão. Não obstante, seria de utilidade recordar, em traços gerais, os caracteres atinentes a cada grupo tumoral.

Nesse ponto de vista existe uma certa relação entre as propriedades fisiológicas dos elementos celulares de origem da neoplasia, e as manifestações patológicas do cancer delas originado. Já entre os dois grupos mais importantes, os epitelíomas e os sarcomas, esse comportamento difere sensivelmente, e essas diferenças se manifestam durante todo o percurso da sua evolução, variando mais particularmente as causas predisponentes, o surto inicial e as condições evolutivas. Mesmo depois de constituído o tumor ele difere nos dois tipos citados pela sua evolução, repercussão geral, generalisação e as possibilidades de reincidência. Neste ponto convém lembrar o que já foi dito a propósito da etiologia e patogenia do cancer, nas páginas que precederam, quanto á menor ou maior malignidade relativamente á menor ou maior diferenciação dos tecidos, ou seja que nos tecidos altamente diferenciados, como no dos órgãos nobres, a atipia celular da célula maligna é mais acentuada e a malignidade do processo é muito maior.

Dentro, mesmo, do tipo epitelial, a evolução e as modificações celulares na sua passagem do tipo normal para o patológico, diferem enormemente, e essa modificação celular está em relação como o grau de malignidade. Assim os canceres epiteliais superficiais são de uma evolução mais lenta, de uma repercussão geral menor e de uma malignidade muito mais reduzida que aqueles que se instalam nos órgãos glandulares e nos parenquimas, visto que nestes o tecido é muito mais nobre e mais diferenciado, e portanto a atipia celular decorrente do processo canceroso muito mais acentuada.

É uma observação corrente que os epitelíomas cutâneos têm uma evolução muito lenta, levando mesmo muitos anos, sem nenhuma repercussão sobre o estado geral, sem se estenderem de modo apreciável, sem apresentarem metastases, e mesmo sucetíveis de uma parada de sua evolução ou mesmo de uma regressão diante de um simples tratamento local; circunstâncias essas que são incompatíveis com as formas vicerais ou glandulares.

Os epitelíomas do penis apresentam uma evolução muito lenta, e em geral, segundo o Prof. Surraco (de Montevideo) eles não emitem me-

tastases antes de um ou mesmo dois anos de existencia. Mesmo depois da invasão ganglionar, os epiteliomas cutaneos se mantêm no seu caracter torpido durante longo tempo, conservando um estado geral relativamente bom. As alterações de ordem nutritiva e de saude geral desses cancerózos, dependem menos do processo neoplasico em si do que das infecções que se somam á lesão, ocasionando fôcos septicos que se mantêm durante muito tempo, os quais favorecem a absorção de substancias putridas, em tanto maior quantidade quanto mais extenso fôr o processo ulcerado e menores as condições de higiene como nos nêos da boca, reto, etc.

Mesmo nos epiteliomas glandulares, as condições clinicas e de evolução diferem segundo se trate de glandulas externas ou de função accessoria, e as glandulas internas infinitamente mais ativas. Como exemplo temos o cancer mamario, que é depois do cancer cutaneo, o que respeita por mais longo tempo o estado geral. Nalgumas formas, como no esquirro, a reacção dos tecidos circunvizinhos, especialmente do tecido conjuntivo fibroso, asfixia as celulas cancerózas, tolhendo-lhes o passo e retardando a sua evolução, obrigando-as a se comportarem como em face de um processo puramente local. Mas, precisamente pela deficiência de espaço, as celulas neoplasicas emigram mais facilmente, dando origem ás metástases.

O cancer das glandulas internas apresenta uma evolução muito mais rapida e uma maior repercussão sobre o estado geral, e o emagrecimento, a anorexia, a anemia e a depressão geral surgem quasi de começo. Comportam-se assim nas localizações do estomago, do figado, do pancreas, tireoide, capsulas supra-renais e de muitos outros órgãos glandulares profundos.

Como acabamos de ver, dentro do mesmo grupo epitelial os aspectos clinicos podem variar consideravelmente.

Se agora estabelecermos um paralelo entre os epiteliomas e os tumores malignos do tipo conjuntivo, veremos que estes tambem se comportam de modo muito diverso dentro do mesmo grupo. Os sarcomas do tecido linfoide e do tecido hemopoietico se exteriorisam rapidamente por sintômas gerais, e apresentam uma evolução que em nada se mostra inferior áquela dos epiteliomas glandulares profundos. Os demais tumores do tipo conjuntivo, entretanto, apresentam caracteres clinicos de uma menor malignidade. Estes tumores têm pouca tendencia á generalização, embora o processo local assuma, por vezes, um desenvolvimento extremamente rapido. As metástases linfaticas são excepcionais e mesmo nulas, segundo alguns autores, enquanto que a generalização por via sanguinea aparece com maior frequencia, e eis porque as metástases pulmonares são particularmente observadas.

Alguns tipos de sarcoma mereceram a denominação de formas agudas, em vista da sua extrema rapidez de desenvolvimento, e essas formas clinicas estão ligadas aos tumores do tecido linfopoietico.

Emfim, seria impossivel fazer num estudo de conjunto uma descrição sintômatica completa, pois que os syndromes de localização nem sempre estão em relação com a afecção principal geradora, e obedecem a condições ocasionais as mais variadas, seja pelas sua metastases mais atipi-

cas seja pelas inúmeras complicações que se podem associar ao processo.

Entre os meios semiologicos, entretanto, que mais eficientemente contribuem para o diagnostico, além da anamnese bem orientada e um exame clinico cuidadoso, figuram os processos de laboratório.

Ao referir os exames de laboratorio não trataremos das reações sorologicas já mencionadas por ocasião do diagnostico biologico, mas abordaremos mais especialmente a questão da biopsia.

A biopsia é, sem duvida alguma, o elemento mais precioso e de maior valor semiologico que possuímos atualmente para o diagnostico das neoplasias malignas, mas infelizmente nem sempre é possível praticá-la, seja porque a lesão não esteja ao alcance desse metodo, seja porque as condições clinicas do caso a contra-indiquem.

A biopsia não só identifica a presença ou ausencia do tumor maligno, mas ainda estabelece o seu tipo histologico, orientando por esta particularidade o tratamento.

As indicações da biopsia são constantes quando se trata de tumores superficiais ulcerados. Nos tumores fechados, entretanto, a biopsia é por vezes contra-indicada, porque, segundo o processo pelo qual ela é executada, pôde favorecer a generalisação cancerosa.

Alguns autores julgaram resolvido o problema que pretende intervir sem condicionar a disseminação cancerosa fazendo a biopsia por meio do bisturi electrico. Não ha duvida que com esse meio as metastases decorrentes desse metodo cirurgico são menos frequentes, mas o paciente, mesmo assim não ficará absolutamente livre de uma invasão vascular pelo processo neoplasico e uma consecutiva metastase a distancia. Ao nosso ver é preferivel extirpar desde logo todo o tumor, usando o bisturi electrico e coagulando cuidadosamente todos os pontos suspeitos que por ventura tenham permanecido, aproveitando toda a peça para o exame ulterior. Assim se terá agido com maior segurança quanto ás possibilidades de disseminação. No Instituto de Medicina Experimental do Prof. Roffo, existe uma coleção de mais de 18.450 exames histologicos de cancer, pois todos os enfermos que lá vão consultar ou que são tratados, o seu exame é controlado por esse meio.

Além de ser mais seguro para o enfermo, o metodo que prefere a ablação total do tumor para a biopsia, apresenta vantagens importantes na interpretação histologica. A simples retirada de um pequeno fragmento central de um tumor não oferece as mesmas vantagens e facilidades de interpretação histo-patologica que uma peça, na qual o laboratorio possa estabelecer as alterações celulares decorrentes da neoplasia, comparando o tecido normal circunvisinho com o tecido neoformado e podendo assim estabelecer um paralelo no sentido da maior ou menor modificação celular, o que viria orientar o caso no sentido da maior ou menor malignidade.

Hoje, existe uma grande tendencia em aconselhar a pratica da punção tumoral para fins de biopsia. Entre os mais interessados nesse metodo estão Ivanisewich e Paulowsky na Argentina, Vernoni na Italia e Lecène na França. Apesar de ser um metodo de applicação relativamente limitada, tem a vantagem de poder ser praticado sem grandes inconvenientes e de tecnica muito simples. Basta dispor de uma seringa gran-

de e uma agulha grossa, punçando-se o tumor e fazendo-se uma aspiração forte com o fim de atrair para a luz da agulha um fragmento do tecido. Com um pequeno movimento de torsão da agulha esse tecido é libertado profundamente e retirado com a agulha. Essa porção é geralmente suficiente para uma pesquisa histológica.

O papel que assume a radiologia no diagnostico de certas localizações do cancer é dos mais relevantes. Mórmente em se tratando das localizações do tubo digestivo, do esqueleto e do aparelho respiratorio. O aspecto radiologico do cancer do esofago é suficiente para impor um diagnostico exato. Não seria oportuno aqui tratar particularmente desse meio de exploração, pois que é um dos mais conhecidos e uteis da exploração dos tumores viciaes e osseos.

CAPITULO IV

TRATAMENTO

Não cangaremos de insistir que a primeira condição para a cura dessa enfermidade reside na precocidade do dignostico.

Não existe nenhum meio terapeutico capaz de fazer regredir ou de curar um processo de evolução adeantada, pois todos os nossos recursos atuais são absolutamente falhos nessa fase do mal.

Nesta breve referencia ao tratamento das neoplasias malignas, pois, sómente nos referiremos áquelas que ainda permanecem dentro dos limites do periodo inicial, mencionando apenas alguns meios de tratamento paliativo com referencia aos casos incuraveis.

Apesar dos varios meios de que possuímos para tratar os cancerosos, sentimo-nos ainda bastante fracos para enfrentar tão terrivel enfermidade.

Em materia de tratamento de cancer, a orientação varia consideravelmente segundo a fase em que foi diagnosticado, sgundo o tipo histologico e segundo a sua localização.

Para conseguir surpreender o processo na sua fase primitiva, é preciso exgotar todos os recursos de diagnostico, e mesmos assim, não raras vezes, o nosso intento fracassa. Basta, entretanto, que o diagnostico seja apenas provavel e feito por exclusão para que a terapeutica volte logo a sua atenção para esse problema.

Mas existem localizações que mesmo em face de um processo inicial, conservam um prognostico terapeutico desfavoravel. Se de um lado certas localizações cutaneas ou em certos órgãos como o laringe, o estomago, o intestino, a lingua, o labio, o reto etc., são sucetiveis de uma cura completa e imediata, outras como as do esofago, do figado, do faringe, do raque e do mediastino etc., inacessiveis aos nossos meios atuais, conservam desde a sua fase inicial uma enorme gravidade e um prognostico implacavel, nas quais apenas um tratamento paliativo pôde ser intentado. Mesmo as localizações sucetiveis de cura pôdem tornar infrutifera qualquer tentativa, particularmente quando a invasão linfatica ou sanguinea estendeu o processo a outros territorios. E' preciso tornar bem claro que essas metatases nem sempre são acessivis inicialmente aos nossos meios de investigação, e que não é absolutamente

necessaria a presença de um ganglio palpavel e volumoso para admitir a extensão da neoplasia. O ganglio enxertado pela celula neoplasica é inicialmente de tamanho normal, e só depois que o processo adquiriu um desenvolvimento consideravel no ganglio referido, é que ele se torna acessivel á palpação. Mas ele dará origem á reincidencia em qualquer tempo do seu estado canceroso, desde que a celula patologica o atin-giu. Daí a falsa interpretação que sofrem os resultados terapeuticos, taxados de incapazes em face de casos supostos absolutamente localisados e circunscritos, quando na realidade já haviam sofrido a propagação metastatica.

Não se pôde considerar com absoluta segurança se num determinado paciente o processo ficou precisamente circunscrito, pois que escapa á nossa capacidade de investigação essa afirmativa. Ao contrario, é extremamente facil afirmar o estado de generalisação em certos estados cancerózos.

Sabemos, porém, que existe um periodo inicial do cancer, durante o qual os sistemas vasculares ainda não transportaram nenhuma celula maligna e que essa fase é a do processo localizado. Diante da impossibilidade de estabelecer com absoluta segurança o momento de transição entre a fase local e a de generalisação, o nosso dever é o de agir com a maior brevidade possivel, buscando a maior probabilidade de alcançar ainda o fóco delimitado.

Se no decorrer do post-operatorio tivermos a portunidade de presenciar uma reincidencia por metastase, ficaremos seguros de que chegamos tarde com os nossos recursos.

Agindo sem demora e usando de meios terapeuticos adequados a cada caso em particular, os resultados serão bastante favoraveis e a porcentagem de curas será verdadeiramente satisfatoria.

Quando deparamos com um caso suspeito e que ele exige de nós uma decisão imediata para a indicação subsequente do tratamento, o nosso erro de diagnostico pôde conduzir a consequencias muito desiguais: 1.º admitindo um cancer que não existe; 2.º ignorando um cancer existente. Entre esses dois erros julgamos o segundo infinitamente mais grave que o primeiro. Exemplificaremos o exposto com a apresentação de dois casos por nós atendidos recentemente.

Um homem de 42 anos apresentava um tumor do bordo esquerdo da lingua, doloroso, com tendencia a uma crescimento moderado. Como é natural, vivia bastante preocupado. Quando o examinamos verificamos um pequeno nódulo duro, cinza claro, fixo e do tamanho de uma ervilha. Resolvemos fazer uma biopsia, mas tivemos o temor de uma sementeira, e resecamos, então, totalmente o tumor, eletrocoagulando o local. O exame histologico evidenciou uma simples hipertrofia de papila sem aspeto degenerativo. Com um exame mais detido o erro podia ter sido evitado, mas as consequencias desse erro foram sem grandes inconvenientes. Se, ao contrario, a nossa falta cometida consistisse em desprezar o diagnostico de cancer quando ele na realidade existisse, aguardando mais tempo afim de conseguir elucidar a questão com outros sintomas ainda ausentes, a invasão dos ganglios sub-maxilares seria fatal e tambem fatal seria o prognostico do nosso enfermo.

Para confirmar a vantagem da precocidade de ação, eis o observação de uma senhora de 52 anos, que teve um mez antes uma galatorragia, e desde então um nódulo doloroso no seio do mesmo lado (esquerdo).

Nada para o estado geral. Nenhum ganglio palpavel. Praticamos a intervenção ampla e immediata. A pega foi examinada mostrando tratar-se de um carcinoma com focos hemorragicos, do tamanho de uma nóz.

Se a ação do medico deve ser immediata tanto no sentido do diagnostico como do tratamento, ela precisa, entretanto, ser orientada segundo cada caso em particular, e nesse sentido faremos uma breve referencia aos diversos metodos de tratamento.

Os tumores cutaneos em geral são do dominio da curieterapia, terapeutica essa bastante eficiente quando eles ainda não adquiriram grande expansão, e não produziram metatases. Por esse mesmo meio pôdem ser tratados os carcinomas do côlo uterino.

Antigamente usou-se certos topicos quimicos, como o clorureto de zinco em solução concentrada a 30 ou 40%, que ainda hoje é empregado por alguns clinicos. Os seus resultados são mediocres, a não ser como elemento coadjuvante na cicatrização depois das coagulações electricas.

A electrocoagulação está sendo usada, atualmente, por inumeros cirurgiões, e quasi todos são concórdes em atribuir-lhe um grande valor curativo. A grande vantagem desse metodo sobre a cirurgia sangrenta é de preservar o enfermo da sementeira operatoria. Assim, entram tambem nesse mesmo grupo o bisturi electrico e a eletrolise pelas puncturas galvanicas.

Os tumores ulcerados da pele conservam, em geral, um foco septico evidente, que dificulta a cicatrização pelos outros metodos e proporciona á lesão um fetido constante. Com o fim de melhorar esse estado local, o Prof. Roffo emprega a pomada de roxo neutro a 2%, a qual, alem de desodorisante, mantem a limpeza da ferida e diminue a secreção. Com esse meio obtem-se tambem uma evidente melhora do estado geral, pois que combatendo a infecção focal, elimina-se uma das causas de maior repercussão sobre o estado do enfermo.

Dentre as neoplasias malignas dos planos superficiais, existe o epiteloma espinho-celular que, como todos sabem, é radio-resistente.

E' mais especialmente a essa fórmula, resistente á curieterapia e á röntgenterapia que a coagulação electrica encontra a sua mais formal indicação.

Dentre os nossos colegas patricios que mais se dedicaram ao trabalho das localizações cancerosas superficiais, figura o nome do Dr. Mario Kroeff, distinto livre-docente da Faculdade do Rio, o qual emprega de preferencia a electrocoagulação e o bisturi electrico.

A röntgenterapia encontra uma vasta indicação nos tumores superficiais, ulcerados ou não, e os seus progressos nesses ultimos tempos tornaram-na mais eficaz com os meios de delimitação sobre a zona a irradiar.

Os tumores malignos da boca serão tratados pela curieterapia ou

pela electro-cirurgia quando absolutamente localizados, e pela röntgentherapie quando já tenham emitido metastases.

O cancer da laringe é do dominio da cirurgia, e quando atendido em tempo os resultados são excelentes. No serviço de Roffo, entre 140 laringectomias, sómente houve uma morte. Gandolfo, referindo-se ao tratamento do cancer laringeu, insiste na precocidade do diagnostico e do tratamento cirurgico, aconselhando a traqueotomia quando o enfermo não esteja ainda com notavel obstrução. Sobre a mortalidade operatoria consecutiva ás complicações pulmonares, parece que é hoje quasi nulla, uma vez que sejam tomadas as precauções necessarias. Em publicação anterior expuzemos a tecnica desta operação, em colaboração com o Prof. Correa Meyer (Rev. Rad. Clinica). Atualmente se tem tentado um tratamento local conservador, mas os resultados são sempre inferiores á operação radical. A electro-coagulação e as applicações de radio foram os mais empregados. A röntgentherapie fica limitatada aos casos adiantados, mais como tratamento paliativo do que verdadeiramente curativo.

O cancer do esofago não apresenta um verdadeiro interesse no ponto de vista terapeutico, pois que essa localisação é das mais graves e incuráveis. Uma particularidade, entretanto, deve ser lembrada: é que geralmente só se pratica a gastrostomia quando o paciente já não pôde mais deglutir nem os liquidos, com um estado geral miseravel, o qual muito terá contribuido para o progresso do mal. Fazendo-se a fistula gastrica logo que se chegou ao diagnostico a vantagem é consideravel tanto no sentido de evitar sofrimentos de dor, fome e sede ao enfermo, como de moderar a marcha do processo pelo repouso eficiente do órgão enfermo, o qual, não sofrendo o constante traumatismo na sua função, suprime a causa irritativa da neoplasia.

Quanto ao cancer gastrico, as noções atuais estão um tanto inclinadas em admitir que toda a ulcera do estomago é a fase primitiva da neoplasia maligna. Segundo as estatisticas norte-americanas, dois terços das ulceras gastricas são cancerosas e o outro terço é formado por ulceras que têm tendencia á cancerisação. Assim é que aqui, mais do que em qualquer outro ponto da cancerologia visceral, as providencias devem ser urgentes e radicais com relação a todas as ulceras do estomago.

A cirurgia, e mais particularmente a electro-cirurgia, deve ser o tratamento de escolha, pelas amplas reseções, e essa mesma orientação cirurgica deve ser indicada a todas as localisações cancerosas do intestino. Infelizmente a maioria dos enfermos chegam tarde, quando o processo se propagou já a outros órgãos de vizinhança ou quando os ganglios dos epiplons já foram atingidos.

O figado, o pancreas e o baço, são órgãos que, uma vez cancerisados, escapam ao nosso alcance terapeutico.

O cancer do reto e do anus, geralmente nos chega ás mãos numa fase adiantada do mal. Aqui a biopsia, tão facil de executar, deve ser feita sistematicamente. Quando a localisação é baixa, a operação pôde ser praticada em um só tempo. Quando, porém, a situação alcança a sigmoide, torna-se indispensavel a operação previa de um anus ilíaco. A operação será feita por via perineal quando estiver situado muito baixo,

ou pela combinação na via abdominal e perineal quando o processo estiver alto. Gandolfo aconselha, nos casos adiantados, empregar, depois da operação feita com o bisturi electrico, o cravamento de agulhas de radio in lóco.

O *cancer uterino*, especialmente o carcinoma do cólo, que é o mais frequente, requer, como os demais, um diagnostico immediato. Ainda aqui a biopsia tem enorme importancia. Quando se consegue surpreender a neoplasia na sua fase inicial, todos os processos são bons, porém, quando o cancer se estendeu ao parametrio ou aos órgãos visinhos, nenhum metodo terapeutico será capaz de destrui-lo.

A curieterapia dá excelentes resultados, mas tem o inconveniente de exigir uma dose precisa, sob pena de ocasionar accidentes muito graves, tais como as fistulas vesico ou reto-vaginais.

A electro-coagulação dá bons resultados nas fórmias iniciais. A applicação deve destruir o cólo, inclusive a sua mucósa até o seu orificio interno, indo ao istmo. Essas coagulações intensas e tão profundas, estão sujeitas ás hemorragias secundarias, que se revelam no momento em que se destaca o tecido mortificado, abrindo, por vezes, vasos bastante calibróssos e exigindo um socorro immediato. Por isso será sempre de bom aviso a hospitalisação da doente e uma vigilancia severa da mesma.

No Rio, o Prof. Maurity Santos, pratica, sistematicamente, a operação de Schauta-Werteim, obtendo uma estatistica de curas digna de toda a atenção. E' verdade que só opera doentes que ainda mantêm o processo inicial e bem localizado. Defende com muito entusiasmo o metodo que segue e realiza o acto operatorio com grande habilidade.

Nós já empregamos esse processo em quatro enfermas, das quais apenas duas ainda sobrevivem, uma contando já 3 anos e outra apenas 20 mezes da operação. A tecnica Schauta-Werteim exige certos cuidados e um certo traquejo na sua execução, pois a via perineal fornece em geral um campo mais reduzido e de relações mais delicadas.

O *cancer do seio* é dos mais frequentes e por isso, talvez, tenha interessado vivamente os cancerólogos e cirurgiões. A electro-cirurgia é o tratamento de escolha, pela ablação total com prévio esvaziamento axilar. O bisturi electrico apresenta a vantagem de diminuir os riscos da sementeira operatoria, e, começando pela axila, evitar que as metastases que por ventura pudessem se produzir durante o acto cirurgico, alcancem as vias linfaticas superiores.

Não é verdade que o cancer do seio sempre se reproduz, pois nós possuímos algumas observações de intervenção precoce, que já datam de mais de 10 anos, confirmado o diagnostico pelo laboratorio, e que até hoje se mantem a cura sem o menor sinal da molestia. Voltamos aqui a insistir que, pelo fato de não se palpar os ganglios da axila, não podemos afirmar que eles ainda estejam isentos de metastases. E' a operação precoce que decide do valor de qualquer metodo de tratamento.

Para o tratamento de certas localisações vicerais, tentou-se modernamente fazer o uso da curieterapia directamente na cavidade do órgão, mas os resultados foram pouco favoraveis em vista dos accidentes secundarios que sobrevieram (perfurações do estomago etc.).

Os raios de Röntgen possuem uma ação sobre os tecidos, alterando

o seu quimismo. Segundo pesquisas realizadas por Correa e Roffo, e comunicadas á Academia de Ciencias de Paris em 1924, aqueles raios possuem uma ação evidente sobre a colessterina, tanto in vitro como in vivo. Eles destróem a colessterina dos tecidos, e nesse sentido fica ainda mais evidente o papel daquela substancia como cancerigena, ou, ao menos, como causa favoravel ao desenvolvimento do mal.

Alem da sua ação destruidora sobre a colessterina, os raios de Röntgen têm tambem a propriedade de modificar a recção do meio, tornando-o mais acido. Aqui é a concepção de Nicola Pende que recebe um evidente apoio, quando aquele sabio entende que a alcalóse dos humores constitue uma causa favoravel ao aparecimento e á evolução dos tumores malignos.

As irradiações de Röntgen parecem agir tambem indiretamente na cura de certas neoplasias malignas. Num recente trabalho de G. Smith, intitulado "Esterilisação no carcinoma do seio", estão expostas e bem documentadas as vantagens da irradiação dos ovarios em dóses esterilizantes, nas mulheres jovens portadoras do cancer mamario. Aquele autor aconselha a irradiação sistematica das mulheres portadoras de carcinoma do seio que ainda não tenham atingido a menopausa. Esse resultado favoravel seria evidenciado pelo desaparecimento dos nodulos metastaticos da pele, pela regressão ganglionar, pela melhora evidente do quadro sanguineo, pelo alivio da dor e pela sensação subjetiva de bem estar geral da paciente.

J. Coste aconselha tratar os naevu-carcinomas pelos raios de Röntgen, pois que eles e seus ganglios regridem e curam por esse meio, aconselhando evitar o tratamento topico com causticos e o tratamento cirurgico, porque esses meios ocasionam uma grande mortalidade.

A *quimioterapia* do cancer já teve adeptos mais numerosos que atualmente, apesar de que ainda hoje se reconheça que a presença de certas substancias seja desfavoravel ao desenvolvimento dos tumores malignos.

Os sais de cobre, e mais tarde os de chumbo, foram amplamente usados, especialmente como terapeutica paliativa dos néos malignos incuraveis. Parece ser condição já perfeitamente estabelecida que os individuos que vivem em contacto diario com o chumbo (tipografos, linotipistas, etc.) ficam ao abrigo do cancer. Da observação do que acabamos de aludir foi que surgiu a idéia dessa quimioterapia.

Ha varios anos emprega-se, no Instituto de Medicina Experimental do Prof. Roffo, como modificador dos cancers inoperaveis e incuraveis pelos outros meios, uma quimioterapia que consiste em inecções endovenósas de uma solução de eosina-selenio-rubidio e cujos resultados são bastante favoraveis, apesar de estarem ainda longe de um metodo de cura completa e definitiva.

O quimiotropismo que o selenio apresenta com relação á celula cancerósa, ficou bem conhecido desde os trabalhos de Gossio; e desde então numerosos cancerólogos se preocuparam com a questão visando conseguir dessa particularidade uma finalidade pratica. Roffo conseguiu estudar, num trabalho já publicado, as combinações do selenio-cianureto de potassio e o seleniocianureto de rubidio. A propriedade litica que

tem o selenio sobre a celula neoplasica é evidente, e demonstrada tanto in vitro como no cancer experimental. Mas a ação da selenio como substancia litica em relação á celula cancerósa só se efetua de maneira satisfatoria numa determinada dóse, a qual é toxica para o organismo. Estabelecendo certas combinações e usando soluções equimoleculares, entretanto, a sua toxidez fica reduzida á quinta parte. Daí a combinação do Prof. Roffo, com cujo produto consegue apenas melhorar as condições gerais do enfermo, fazer regredir os disturbios viciaes mais intensos e prolongar a vida em circunstancias mais toleraveis.

O que se observa radiologicamente é que o néo regride, diminue de volume até atingir a um certo limite, alem do qual o processo não retrocede, até que um novo surto desperte novamente a marcha do mal.

Esse periodo de melhora, entretanto, é por vezes longo e benefico. Nós tivemos oportunidade de observar, entre os inumeros enfermos do serviço de Roffo, um doente, portador de um cancer da região pilorica que havia tres anos estivera em adiantado estado de caquexia, com vomitos frequentes e mau estado geral, e que na ocasião se encontrava forte, sem nenhum sintoma subjetivo, bom estado geral e alimentando-se normalmente. Os sinais radiologicos mostravam uma regressão sucessiva do processo para melhor, apesar de não ter feito nenhum outro tratamento que a quimioterapia referida, o regime geral de vida e de nutrição que mais adiante referiremos.

Roffo não pretende ter resolvido a cura com esse processo, mas julga-o util nos casos em que nenhuma outra terepeutica eficaz póde ser tentada, melhorando sensivelmente as condições de vida e conseguindo deter a marcha do mal durante varios anos.

Quanto ao fenomeno da regressão parcial do processo pelo eosina-selenio-rubidio, aquele cancerólogo crê que seja realmente uma ação especifica daquelas substancias sobre a celula cancerósa, e que tenha uma ação inicial intensa, enquanto que a continuagão do seu uso provoque, na celula neoplasica, uma propriedade de defeza em face daquele preparado, não se conseguindo assim a eliminagão total e definitiva do processo.

Recentemente, a quimioterapia teve a contribuição de Grode, que apresentou tambem um tratamento paliativo das formas incuraveis. Esse autor aconselha o uso de injeções de uma solução de acido cromico a 1:10.000 por via peritonial. Grode afirma que as metastases cutaneas se modificaram a tal ponto que as celulas carcinomatósas perderam o seu caracter de malignidade, voltando ao tipo normal. Esse resultado só seria possivel, segundo aquele autor, quando o liquido tenha atingido a visinhança imediata do tumor.

A cirurgia constitue ainda um dos metodos mais corentes para o tratamento do cancer, e o seu prestigio aumentou consideravelmente com a aquisiçã do bisturi electrico e da alectrocoagulagão.

Para determinadas localisações cavitarias (fossas nasais etc.), a electrolise dos tecidos ou electro-puntura pela corrente galvanica, tem proporcionado resultados dignos de atengão, mórmente quando se receie delimitar mal a penetragão da coagulagão electrica. Com os electrodios bipolares só se destróe o que fica entre as duas agulhas. O mecanismo intimo

da electrolise se faz de tal fórma que a carga electrica é transformada em atomos que reagem quimicamente sobre o meio ambiente, sendo que o pólo positivo desprende um acido, e o negativo uma base. Para o lado positivo ou acido a escára dá origem a uma cicatriz retractil dura e aderente, enquanto que para o pólo negativo ela se mantem mole e pouco aderente. Usa-se tambem o metodo unipolar para pequenos epiteliomas cutaneos.

Por esse processo consegue-se destruir enormes tumores das fossas nasais, usando-se applicações sucessivas com o intervalo necessario para a eliminação da escára, exigindo esse metodo muita paciencia e perseverança por parte do medico e do paciente para chegar á destruição total da neoplasia. Nós tivemos oportunidade de acompanhar a tecnica e os resultados em grande numero de enfermos tratados pelo emimente Prof. Segura, cujos resultados magnificos obtidos com a paciencia, sabedoria e tenacidade do grande mestre argentino, muito contribuem para o maior aprego desse metodo.

A mesma tecnica bipolar é usada com a electrocoagulação, e os resultados são muito semelhantes. Parece, entretanto, que a electrolise galvanica seja menos dolorosa e melhor tolerada pelos tecidos normais.

O tratamento geral do canceroso é uma condição absolutamente necessaria em se desejando uma cura definitiva e duradoura. Roffo tem bastante razão quando diz que, pretender curar um canceroso só com o tratamento local, é uma utopia, visto que o individuo continuará sempre a ser um canceroso. E' preciso modificar as condições individuais que o colocam no terreno da predisposição cancerosa, e essas condições estão na constituição humoral.

Roffo prescreve sistematicamente aos seus enfermos um regime de vida higienica e um regime acolesterinico alimentar.

Eis o formulario daquele eminente cancerólogo quanto ao regime de vida:

Não fumar em absoluto.

Não usar alchool de nenhuma especie.

Não comer ovos, nem comida que os contenha.

Não usar gorduras em excesso nem manteiga.

Quando desejar fazer banhos de sol, usar de certo metodo, não começando com insolação forte.

Fazer vida higienica, passeios, desportos, etc.

Vigiar as funções organicas, digestão e desembaraço intestinal. Nas mulheres, vigiar a função menstrual.

Quanto ao regime alimentar aconselha:

Carnes magras.

Massas, arroz, farinhas e batatas, tapioca, lentilhas etc.

Verduras em abundancia, e muitas frutas, saladas etc.

Doces de toda a especie, que não contenham ovos.

Tomar de preferencia mate em vez de café ou chá da india.

Ainda aqui voltamos a insistir sobre o antagonismo do terreno individual quanto ao predisposto ao cancer e ao predisposto á tuberculose, pois tanto nas condições humorais, como na observação clinica e nas indicações alimentares, existe uma orientação completamente inversa.